UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1949-50 N° 62

LA VITAMINE C ERGONE PROGESTATIVE

THESE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 24 Octobre 1949

par

RENAUD Maurice

né le 29 mai 1923 à Le Pêchereau (Indre)

Ancien externe en premier des Hôpitaux de Limoges

Ancien externe en premier des Hôpitaux d'Alger

MEMBRES DU JURY

Professeur A. LAFFONT, *Professeur de Clinique Obstétricale et Gynecologique.* — *Président :*

Professeur A. GIBERTON, *Professeur de Chimie Biologique et Médicale.*

Professeur H. DUBOUCHER, *Professeur de Pathologie Chirurgicale*

H. JAHIER, *Agrégé d'Obstétrique.*

Juges :

Imp. Jacqmart - 18, Rue Montaigne - ALGER

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542710_0052

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1949-50 N° 62

LA VITAMINE C ERGONE PROGESTATIVE

THESE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 24 Octobre 1949

par

RENAUD Maurice

né le 29 mai 1923 à Le Pêchereau (Indre)

Ancien externe en premier des Hôpitaux de Limoges

Ancien externe en premier des Hôpitaux d'Alger

MEMBRES DU JURY

Professeur A. LAFFONT, *Professeur de Clinique Obstétricale et Gynecologique.* — *Président :*

Professeur A. GIBERTON, *Professeur de Chimie Biologique et Médicale.*

Professeur H. DUBOUCHER, *Professeur de Pathologie Chirurgicale* — *Juges :*

H. JAHIER, *Agrégé d'Obstétrique.*

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET PHARMACIE

Doyen	MM. SARROUY (✻, ⚚). M.M A. (✡).
Doyens honoraires	LEBLANC (✻, ⚚, I. ✡).
	MUSSO (✻, I. ✡).
	GILLOT (I. ✡).
Assesseur	GIBERTON (I. ✡).

PROFESSEURS

Clinique Médicale	MM. AUBRY (O: ✻, ⚚, I. ✡).
Clinique des maladies infectieuses	BENHAMOU (C. ✻, ⚚, I. ✡).
Histologie et embryologie	KEHL (A. ✡).
Chimie biologique et médicale	GIBERTON I. ✡).
Mactière médicale	FOURMENT (✻, (I. ✡). M. A
Clinique obstétricale et gynécologique	LAFFONT (O. ✻, ⚚, I. ✡, O.S.).
Clinique thérapeutique médicale	LEBON (C. ✻, ⚚, I: ✡).
Physiologie	MALMEJAC (✻ (I. ✡).
Anatomie pathologique et oncologie humaine et comparée	MONTPELLIER (✻, I. ✡).
Physique médicale	PORTES (O. ✻, I. ✡,
Clinique de dermato-syphiligraphie	N...
Anatomie	de RIBET (✻, ⚚, I. ✡).
Clinique médicale et hygiène infantile	SARROUY (✻, ⚚).
Clinique ophtalmologique et ophtalmologie intertropicale	TOULANT O. (✻, ⚚, I. ✡).
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	WUNSCHENDORFF (I. ✡).
Clinique chirurgicale	COSTANTINI O. (✻, ⚚, I. ✡).
Pathologie chirurgicale	DUBOUCHER I. ✡).
Hygiène, hydrologie et climatologie	LACROIX (O. ✡). (I. ✡).
Pathologie générale et médicale	RAYNAUD R. ⚚,
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOMBARD (✻, ⚚, I. ✡).
Pharmacie	MONNET O: ✡).
Clinique de Neuro-Psychiâtrie	MANCEAUX ⚚,
Parasitologie et zoologie médicale	MANDOUL
Médecine légale et médecine de tra-Vail	THIODET (✻, ⚚, (A. ✡).
Bactériologie	FABIANI (A. ✡).
Clinique urologique	SABADINI (✻, I. ✡).
Botanique	ROQUES (I. ✡).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	N...

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD (✻, ⚚, I. ✡).	WEBER (I: ✡).
COURRIER (✻, ⚚, I. ✡).	POROT (I. ✡).
MUSSO (✻) I. ✡).	ABOULKER (✻, ⚚, I. ✡).
LEBLANC (✻, ⚚, I. ✡)	RAYNAUD M. (✻, ⚚, I. ✡).

PROFESSEUR SANS CHAIRE

M. HOUEL (✻, ⚚, I. ✡). Agrégé pérennisé (obstétrique).

AGREGES

Accouchement	MM. JAHIER (A. ✡).
Médecine	LEVI-VALENSI (✻, ⚚).
Dermato - syphiligraphie	HADIDA ⚚,
Chirurgie	GOINARD - LIARAS - VERGOZ
Anatomie	BOURGEON
Histologie	N...
Anatomie pathologique	LAFFARGUE
Chimie médicale	GRANGAUD (A. ✡).
Physiologie	CHARDON
Médecine légale	MICHAUX
Physique Médicale	CHECHAN I. ✡).
Pharmacie	COLLET

AGREGE LIBRE

Physiologie — BATTEZ

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Je dédie cette thèse :

A LA MEMOIRE DE MA GRAND'MERE

A MA MERE

A MON PERE

A TOUS MES PARENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Le Professeur AMÉDÉE LAFFONT,

Professeur de Clinique Obstétricale et Gynécologique
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse. Les différents stages que nous avons pu accomplir dans votre Service — et qui ont toujours été pour nous riches d'apports nouveaux — nous ont progressivement donné un esprit qui nous rend fier aujourd'hui d'avoir appartenu à votre Ecole.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur A. GIBERTON,

Professeur de Chimie Biologique et Médicale

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive gratitude et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur H. DUBOUCHER,

Professeur de Pathologie Chirurgicale

Chirurgien des Hôpitaux

A qui nous nous permettons de témoigner ici notre respectueux et fidèle attachement.

Monsieur le Professeur H. JAHIER,

Agrégé d'Obstétrique

En le remerciant d'avoir accepté d'être l'un de nos juges, nous l'assurons de nos sentiments les plus respectueux.

A Monsieur le Médecin-Général GAY-BONNET,

Membre de l'Académie de Chirurgie

Grand-officier de la Légion d'honneur

Pour la délicate amitié qu'il manifesta à notre famille et à nous-même.

A Monsieur le Docteur Henri FILHOULAUD,

Ancien Chef de Clinique Gynécologique de la Faculté de Médecine de Paris

Chirurgien suppléant des Hôpitaux de Limoges

Chargé de Cours à l'Ecole de Médecine de Limoges

Nous nous souvenons du temps où nous fûmes votre Interne. C'est dans votre Service, et grâce à votre haute personnalité, que s'est éveillée en nous le goût d'une spécialisation gynécologique et obstétricale. Nous vous en remercions tout particulièrement.

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

Nom du Candidat : *Renaud*

Prénom : *Maurice*

Date de la soutenance : *24 Octobre 1949*

Numéro d'ordre : *62*

RENAUD (MAURICE)

La Vitamine C

Ergone progestative

ALGER - IMP. JACQUARD 1949
In-8° 116 pages

(Thèse Méd. Alger 1949, n° 62)

RENAUD (MAURICE)

La Vitamine C

Ergone progestative

ALGER - IMP. JACQUARD 1949
In-8° 116 pages

(Thèse Méd. Alger 1949, n° 62)

RENAUD (MAURICE)

La Vitamine C

Ergone progestative

ALGER - IMP. JACQUARD 1949
In-8° 116 pages

(Thèse Méd. Alger 1949, n° 62)

RENAUD (MAURICE)

La Vitamine C

Ergone progestative

ALGER - IMP. JACQUARD 1949
In-8° 116pages

(Thèse Méd. Alger 1949, n° 62)

A Monsieur le Docteur M. BONAFOS,

Chef de Clinique Gynécologique et Obstétricale

Il nous a inspiré le sujet de notre thèse, et nous nous sommes efforcé de profiter de tout ce qu'il avait pu nous apprendre dans le Service de Notre Maître le Professeur LAFFONT.

Nous avons toujours trouvé près de lui une grande indulgence, une inépuisable sollicitude et un inlassable dévouement, dont nous le remercions bien vivement en l'assurant de tout notre attachement.

A Monsieur le Docteur R. GARES,

Ancien Chef de Clinique Obstétricale

Avec nos meilleurs remerciements pour tout ce que nous lui devons, et le témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A MES ANCIENS CAMARADES D'ETUDES
DE LIMOGES :

les Docteurs P. PLANET, A. EYROLLE, C. SIDOUN

A MES ANCIENS COMPAGNONS DU CORPS
FRANC DE CHATEAURENAULT

A MES CAMARADES DE L'HOPITAL PARNET
(1947)

en particulier le Docteur B. MORLA
J. PERRET-BORRY

A TOUS MES AMIS

SCOLARITE

1941-43 : Ecole de Médecine de Limoges
1944-45 : Ecole de Médecine de Tours
1945-47 : Faculté de Médecine d'Alger

HOPITAUX

Hôpitaux de Limoges

Externat (1942).

1943. Service de M. le Dr VALLAT (*ff Interne*)
Externe en premier (1943)

1944. Service de M. le Dr DELROUS (*Interne prov.*)
Service de M. le Dr FILHOULAUD (*Interne prov.*)

Hôpitaux d'Alger

Externat (1946)

1946. Service de M. le Pr SABADINI
Service de M. le Pr POROT

1947. Service de M. le Pr LAFFONT
Service de M. le Dr HUGUENIN (*ff Interne*)

1948. Service de M. le Pr LAFFONT
Service de M. le Dr LOUBEYRE (*ff Interne*)

Externe en premier (1949)

1949. Service de M. le Pr LAFFONT
Service de M. le Pr SABADINI (*Interne prov.*)

INTRODUCTION

La notion de facteur antiscorbutique, attachée à la vitamine C de Szent-Gyorgi, ne tarda pas à évoluer sous l'influence des multiples travaux élaborés dans les différentes disciplines de la Médecine. En même temps, la vitamine C s'évadait ainsi de son cadre d'utilisation thérapeutique primitif. Des propriétés nouvelles physico-chimiques et surtout biochimiques, furent mises en évidence. Chaque fois, leurs répercussions thérapeutiques étant couronnées du succès que l'expérimentation laissait prévoir. Facteur antitoxique, antiinfectieux, antidyscrasique, anti-hémorragique... tels sont les principaux aspects actuels du facteur C, à peine entrevu il y a une quarantaine d'années, lors des expériences de Holst-Frôrich sur les régimes carencés déterminant le scorbut du cobaye.

Nous aurons du reste maintes fois dans le courant de ce travail, l'occasion de rappeler les diverses propriétés de la vitamine C. Mais notre but est avant tout d'envisager cette vitamine sous un angle particulier : son comportement dans l'organisme féminin. Nous nous attacherons donc à l'étude de cette vitamine en tant que facteur ergonal, pour montrer qu'il s'agit là d'une ergone jouant un rôle très spécial, puisqu'elle nous apparaît comme une ergone progestative, c'est-à-dire douée d'un pouvoir remarquablement orienté dans un sens déterminé : celui de favoriser les facultés progestatives de la femme, d'assurer à l'organisme féminin un climat ergonal « progestatif ».

L'étude de la vitamine C, faite sous cet angle, témoigne d'une certaine orientation dans notre formation, puisque c'est en tant que clinicien, fortement imprégné par la spécialisation gynécologique, que nous abordons ce problème.

Au début de l'année 1947, nous nous présentions comme Externe à notre Maître, M. le Professeur LAFFONT, qui nous

accueillit avec une attention des plus bienveillantes. Son Service, dont l'activité incessante ne tarda pas à nous captiver, nous resta dès lors toujours largement ouvert, et nous ne devions plus quitter le contact avec la Clinique Obstétricale et Gynécologique, continuant à y venir deux ans après la fin de notre scolarité.

C'est ainsi que nous avons pu, par nos stages successifs, enrichir nos connaissances non seulement dans le sens du diagostic gynécologique ou de la pratique obstétricale, mais encore, sur les divers problèmes abordés à la Maternité au cours des conférences ou entretiens que les élèves de M. le Professeur LAFFONT, notamment MM. BONAFOS et GARÈS, nous prodignèrent.

En particulier, nous avons toujours suivi avec le plus grand intérêt les travaux d'endocrinologie et de vitaminologie de la Clinique Obstétricale et Gynécologique, qui, sous l'impulsion de notre Maître, le Professeur LAFFONT, devait contribuer à faire sans cesse reculer les ombres de la question si complexe qu'est l'équilibre neuro-endocrino-vitaminique de la femme, et sur le plan pratique, faire apparaître de nouvelles possibilités de Vitaminhormonothérapie.

Les problèmes si importants de l'action d'une vitamine ou plutôt, de l'action d'une ergone, pour être plus conforme aux tendances modernes de la cytophysiologie, ne manquèrent pas de nous donner un vaste champ de recherches. Par ailleurs, nous avons eu l'occasion de remarquer la grande fréquence des avortements spontanés en milieu musulman, et nous nous sommes demandé, parmi les facteurs d'origine maternelle, quelles pouvaient être les raisons de cette déficience progestative.

Ainsi, avons-nous été amené à étudier, parmi les ergones actives de l'organisme féminin, une ergone à tendance progestative, la vitamine C. Ce travail continue les tendances actuelles de l'Ecole algéroise de Gynécologie-Obstétrique et n'a d'autres prétentions que d'être une modeste contribution ajoutée aux autres travaux vitaminologiques élaborés dans le Service de M. le Professeur LAFFONT.

Il contribue également à montrer quel rôle une ergone peut jouer dans un organisme. Nous avons choisi arbitrairement la femme en pouvoir ou en état de gestation, pour toutes les raisons que nous venons d'exposer.

Etant donné le caractère particulier de notre travail, qui tend à faire de la vitamine C une ergone progestative, il importe dès maintenant de préciser les termes dont nous allons qualifier cette vitamine.

Découverte dans le Cortex Surrénal en 1927, par Szent-Gyorgyi, elle était identifiée l'année suivante à l'acide ascorbique et ses propriétés antiscorbutiques furent universellement reconnues. En 1933, Reichstein et Haworth en effectuaient la synthèse à partir de sucres réducteurs (*l*-xylose).

La carence en vitamine C est responsable du Scorbut, dont les lésions nous furent rapportées et décrites depuis longtemps, et qui, du reste, était traité empiriquement par le jus de citron. Elle est encore responsable du Sorbut infantile, individualisé par Barlow en 1833.

Or, si de nos jours, le Scorbut de l'adulte est devenu vraiment exceptionnel (les cas observés dans les camps de déportés se rattachent toutefois au « Grand Scorbut » des Anciens), et que seul pratiquement le Scorbut infantile peut être rencontré, les carences frustes ou les hypovitaminoses sont au contraire fréquemment décrites. Ces états de déficit vitaminique auxquels M. le Professeur Mouriquand a consacré de longs travaux, posent un problème de dépistage très complexe.

En effet, alors que les milieux sanguins apparaissent la plupart du temps comme un miroir de la richesse de l'organisme en telle ou telle substance, ou encore, que l'élimination urinaire reflète le plus souvent un état interne donné, il ne paraît pas en être de même en ce qui concerne la vitamine C. Il est admis que les diverses méthodes de dosages ont toutes une certaine valeur (dosage au dichlorophénolindophénol selon la méthode de Tillmans, à l'interféromètre selon la technique de Meunier). Cependant, les travaux de Mouriquand [155], ceux plus récents de Frommel-Beck [64], tendent à montrer qu'en réalité le sang est un « miroir infidèle » de la teneur des tissus en vitamine C, qu'il en est de même du milieu urinaire, enfin qu'un sujet peut très bien avoir un taux vitaminique sanguin normal, et être en carence tissulaire, c'est-à-dire en carence d'activité vitaminique. Il est donc très délicat de vouloir chercher dans le taux sanguin un critère de déficit vitaminique.

On conçoit l'importance de cette remarque, et la difficulté d'appréciation de ces hypovitaminoses camouflées. Un test thérapeutique sera dans ces cas, le meilleur moyen de certitude.

La vitamine C est, pour la plupart des espèces, une substance synthétisée par l'organisme ; pour d'autres, au contraire, au rang desquels se trouvent l'homme, le singe et le cobaye, elle est un facteur d'apport alimentaire. Au milieu des autres vitamines, la vitamine C apparaît donc sous un aspect très particulier, puisqu'elle est selon les espèces, une vitamine ou une « hormone », terme en réalité impropre, ne répondant pas à la définition de Gley.

Ceci tend bien à montrer combien les potentialités de ces substances sont voisines. Du reste, Von Euler les englobe dans la classe des « ergones », terme créé en s'appuyant sur la racine grecque signifiant « force ». Douées d'un pouvoir très particulier et de haute importance, les ergones sont des substances vitales. En effet, leur suppression occasionne la mort, ou tout au moins du dysfonctionnement plus ou moins marqué de l'organisme. Parmi ces substances ergonales, on range :

— des substances *maximales* (glucides, protides, lipides, matières minérales) ;

— des substances *minimales* (hormones, vitamines, diastases) qui sont toutes des biocatalyseurs.

La vitamine C entre donc bien par définition dans la catégorie des ergones, puisqu'elle possède :

— des *propriétés vitales* (sa carence entraîne la mort chez l'animal d'expérience et chez l'homme) ;

— des *propriétés fonctionnelles* de défense de l'organisme les plus diverses, contre les infections, les intoxications, la dystrophie, les hémorragies...

Notre travail a pour but de faire de la vitamine C une ergone douée de propriétés progestatives, exercées du fait de sa présence dans des tissus dont on connaît les propriétés progestatives, et dont l'activité est conditionnée par la teneur en vitamine C.

Nous envisagerons en premier lieu, le *métabolisme général* de la vitamine C dans l'organisme, puis dans un second chapitre les *états de carence*, avec leurs causes et leurs effets, envisagés principalement dans les rapports qu'ils contractent avec l'organisme féminin. Enfin, plaçant la vitamine C en regard de l'équilibre neuro-endocrinien de la femme, nous démontrerons qu'elle se comporte toujours en *ergone progestative*. Nous rapporterons dans un dernier chapitre, les *incidences thérapeutiques* nées de cette conception de la vitamine C.

CHAPITRE PREMIER

Le métabolisme général de la vitamine C dans l'organisme

Alors que les besoins vitaminiques de l'organisme humain se chiffrent habituellement par quantité peu importante et qu'une ration alimentaire suffit le plus souvent à offrir à l'organisme un taux d'apport satisfaisant, les besoins en vitamine C paraissent considérablement plus élevés. En regard des 2 mg. de vitamine B^2, des 1,5 à 2 mg. de vitamine B^1 ou des doses très minimes de vitamine D, la vitamine C réclame un apport de 70 à 80 mg. par jour environ, parfois même encore plus élevé selon certaines exigences momentanées ou occasionnelles. L'impossibilité de constitution de réserves en vitamine C et les multiples facteurs d'utilisation, sont les raisons majeures de telles exigences de l'organisme.

En effet, des deux sources possibles de vitamines C, celle d'ordre endogène doit être écartée chez l'homme. Bien que certains états aient pu laisser croire une telle origine possible, elle est loin d'être démontrée, et nous reviendrons ultérieurement sur cette question. Seul, l'apport extérieur doit être pris en considération et comme tous les organismes des espèces carençables, celui de l'homme l'attend de l'alimentation.

La répartition de la vitamine C se trouve fort judicieusement étendue dans la nature. Le règne végétal constitue la principale source de vitamine C, notamment les légumes verts, dont la richesse est en étroit rapport avec la fonction chlorophyllienne, et les fruits. Poivron, agrumes, tomates, choux, laitues, cresson... sont tous riches en vitamine C. Mais il existe un apport non négligeable représenté par les aliments d'origine animale. Tous les invertébrés sont riches en vitamine C, surtout contenue dans leurs glandes sexuelles

et l'hépato-pancréas. Cette teneur même est comparativement plus élevée que chez les vertébrés (Giroud et Ratsimamanga [83]). Mme Randoin [182] insiste sur la valeur des huîtres comme source de vitamine C. Enfin les foies et abats des divers animaux entrés dans les habitudes de l'alimentation, possèdent également des taux de vitamine C qui méritent d'être pris en considération. Giroud et Ratsimamanga [86] réunissent à ce sujet des tables très détaillées sur la teneur des divers aliments en vitamine C.

Nous devons cependant remarquer que ce taux de 70 à 80 mg., réclamé par l'organisme, ne peut être obtenu qu'avec une ration alimentaire vraiment riche en légumes frais et fruits, en fait bien peu souvent réalisée dans les conditions habituelles de la vie civilisée (Justin-Besançon [120]). En effet, la consommation des aliments contenant la vitamine C tend, par les habitudes culinaires de la civilisation moderne à faire disparaître ce facteur des produits qui pourtant en étaient si richement pourvus.

Ainsi, *l'épluchage* des fruits et légumes en enlève déjà une importante quantité, puisque c'est dans la partie externe, la plus soumise à l'action solaire, que se trouve la vitamine C.

Le lavage va encore accuser cette déperdition, car la vitamine est hydrosoluble.

La cuisson et *l'ébullition* détruiront la vitamine qui est thermolabile.

La consommation retardée des fruits ou légumes de provenance lointaine s'accompagne également d'un déficit, parce que la teneur en vitamine décroît avec le temps, du fait de son oxydation facile et, d'autre part, parce que les denrées ramassées avant maturité pour des raisons de transport, n'ont pas leur taux vitaminique maximum. C'est à maturité complète que la teneur en vitamine est le plus élevée.

Toutes ces raisons vont s'ajouter pour appauvrir certains régimes alimentaires, primitivement riches en vitamine C.

*
**

L'apport alimentaire va ensuite être absorbé au niveau de la muqueuse intestinale, principalement par celle de l'intestin grêle, afin d'enrichir l'organisme. La fixation de la vitamine C constitue un problème de première importance, qu'il y a lieu de rappeler pour comprendre le métabolisme

de cette vitamine. La thèse de Chuc [37], élève de Giroud, aborda cette question dès 1935 et fut solidement étayée ensuite par les divers travaux ultérieurs.

Il n'existe pas, en effet, de stockage véritable de vitamine C dans l'organisme. La vitamine introduite va se répartir dans les tissus d'une façon variable et élective, par conséquent inégale selon les organes et même selon les différentes parties d'organes. Passé une certaine charge, le surplus vitaminique, ne pouvant être fixé, tendra à être éliminé.

En suppléant l'apport alimentaire par un apport plus rapide et surtout plus contrôlable, réalisé notamment par une injection d'une solution titrée d'acide ascorbique, on remarque que la fixation de vitamine apparaît d'autant plus rapide que l'organe normalement s'en trouvait plus riche, aussi bien in vitro que in vivo.

Ainsi, le foie, le cortex surrénal, ont un taux qui s'élèvera rapidement, alors que les muscles ou le tissu nerveux présentent une augmentation infime (Giroud, Chuc [76]). Le dépôt de vitamine dans tous les organes se trouve en proportion directe avec la dose administrée (Jakobsen [115]). Expérimentant par ingestion et non plus par injections cet auteur constate une augmentation du taux très précoce au niveau de l'intestin, ce qui corrobore bien le fait de l'absorption intestinale déjà connue.

Mais un certain temps après l'administration de vitamine, variable avec les doses utilisées, leur répétition dans le temps et surtout l'état vitaminique antérieur de l'organisme considéré, on voit apparaître dans les urines un taux croissant de vitamine C éliminée. Les expériences de de Caro [43] sont à ce sujet hautement significatives : après injection de 25 mg. de vitamine C au cobaye, on note une élévation du taux tissulaire qui redevient normal une heure après si l'animal était dans un état vitaminique satisfaisant. Au contraire, chez les animaux en état de carence, il y a une fixation accrue de vitamine, et l'élimination n'apparaît pas aussi rapide.

L'élimination rénale de la vitamine C semble se faire par un processus analogue à celui que l'on observe pour les substances dites « à seuil ». Elle se trouve approximativement comprise entre 5 et 10 mg. par litre d'urine chez un sujet normal. Dans le sang, le taux normal se place aux environs de 1 mg. p. 1.000, mais la zone d'hypovitaminose ne commence qu'au-dessous de 0,7 p. 1.000, et la zone de carence à 0,4 p. 1.000. Après administration de vitamine C, le taux plasmatique dépassant 1 p. 1.000, l'élimination rénale com-

mence (Baumann [10]). Le rein s'enrichit très vite, en quelques minutes devient même dix fois plus riche que normalement, et l'excrétion se fait peu après par les cellules en brosse (Giroud, Chuc [76]). Si le taux dépasse 1,4 p. 1.000, le rein accroît de plus en plus son excrétion (Faulkner et Taylor [58]). L'organisme refuse donc de constituer des réserves et dès que la charge tissulaire maxima est réalisée, tend à éliminer le surplus vitaminique. C'est sur ce phénomène qu'est basé le test de charge de Harris-Ray. Un régime déterminé identique est fourni à un sujet avec une dose fixe de 30 mg. de vitamine C chaque matin pendant plusieurs jours, en vérifiant chaque fois l'élimination urinaire. Lorsque le taux de vitamine s'élève dans les urines, c'est que la charge tissulaire est effectuée, qu'il y a saturation de l'organisme.

Il existe donc un « *seuil* » au-dessous duquel la vitamine C introduite dans l'organisme sera conservée en vue d'assurer la charge des tissus, et au-dessus duquel l'apport vitaminique se trouvera éliminé en grande quantité par les urines, étant refusé par les tissus. Au cours de la revitaminisation, on cherche donc à atteindre ce seuil, critère d'une bonne saturation vitaminique de l'organisme. Mais à ce sujet, quelques remarques s'imposent.

L'utilisation pour la revitaminisation d'un organisme de vitamine C naturelle (jus de citron, d'orange...) permet d'obtenir très rapidement le seuil d'élimination urinaire et même de le dépasser légèrement. Les sujets ont un taux sanguin de 1,1 ou 1,2 p. 1.000 sans que l'élimination rénale apparaisse exagérée.

Au contraire, l'emploi de vitamine d'origine synthétique (acide *l*-ascorbique) entraîne un phénomène différent. Le taux sanguin se relève très facilement au début du traitement et l'on obtient ainsi rapidement l'élimination urinaire. Mais on constate que la charge tissulaire maxima n'est pas réalisée, bien que le seuil d'élimination accrue soit arrivé. Pour obtenir cette charge, on est obligé d'employer des doses très importantes ou prolongées de vitamine C. Ces doses massives, par la faible fixation dont elles sont suivies, contrastent dans leurs effets avec les doses plus faibles utilisées au début de l'expérience, lesquelles entraînent une fixation rapide. La vitamine C naturelle et la vitamine C synthétique présentent donc des mécanismes de charges différents. La rapidité d'action de la vitamine naturelle semble être due au fait que, dans son milieu habituel de travail, la

vitamine C se trouve associée à des facteurs biologiques qui lui confèrent une plus grande activité. Bien que la plupart de ces facteurs nous soient inconnus, nous entrevoyons cependant le rôle des vitamines P et A dans ce domaine.

Ce sont là des faits qui se répercutent d'une façon tout particulièrement importante sur les conceptions d'utilisation thérapeutique de la vitamine C.

Mais cette question d'élimination urinaire avec seuil ne joue en aucune façon pour empêcher les organes de se constituer des charges vitaminiques plus importantes. Tant que le seuil normal n'est pas atteint, les tissus sont encore capables de fixer la vitamine C. Passé ce seuil, ils n'en sont plus capables et chez le chien néphrectomisé où il n'y a plus par conséquent d'élimination urinaire, on voit le taux sanguin atteindre des chiffres très importants sans que les organes n'en deviennent pour cela plus riches (Chalopin et Ratsimamanga [29]).

Il est intéressant de remarquer que la perte de la charge vitaminique des organes se fait d'une façon aussi variable que ne s'était effectuée la charge. Ainsi, certains organes, tel le foie, qui ont une perte de leur charge vitaminique plus lente que celle des autres organes, peuvent du fait de leur volume considérable représenter une certaine réserve transitoire de vitamine C. (Giroud et Chuc [76]). Mais en aucun cas ce stockage ne peut être comparé aux réserves de glycogène ou de vitamine A que possède le foie.

Ainsi, dans l'organisme, le phénomène de la fixation nous enseigne :

— qu'il existe une *progression de charge*, variable selon les organes, et uniformément répartie, si bien que du taux d'un organe on peut en déduire le taux d'un autre organe, la proportion des taux restant, en effet, toujours dans le même rapport (Giroud [86]).

— qu'il existe un *plafond* de cette charge tissulaire, variable avec l'organe considéré et même selon les diverses parties fonctionnelles d'un organe.

— que ce plafond *ne peut être dépassé*, toute surcharge vitaminique de l'organisme imposée lorsqu'il est atteint, se trouvera éliminée.

— que ce plafond est *le même* pour un animal carençable que pour un animal non-carençable (Mme Randoin, Giroud [78]).

Certains auteurs avaient cru pouvoir en conclure que le taux de vitamine C était spécifique d'un organe. En réalité, la vitamine C apparaît spécifique de la fonction d'un organe, plus que de l'organe au sens anatomique de ce mot.

Nous reproduisons ci-dessous un tableau comparatif des divers taux tissulaires, exprimés en milligrammes d'acide ascorbique par gramme de tissu frais. Ces chiffres indiquent approximativement la charge normale optima d'un tissu donné.

Gl. endocrines		Autres tissus	
Ovaire sans CJ.....	0,11	Foie	0,45
Corps jaune	1,03	Rate	0,50
Cortex Surrénal	1,60	Rein	0,10
Medullo Surrénale...	1,25	Tissu nerveux.....	0,25
Hypophyse Antér....	1,61	Gl. salivaire	0,15
Hypophyse Postér...	0,61	Ggl. lymphatique....	0,51
Hypophyse Postér...	0,61	Ggl. sympathique....	0,23
Corps Thyroïde	0,17	Leucocytes	0,20
Pancréas	0,09	Muscle cardiaque....	0,03

En résumé, il ressort de l'étude du métabolisme général de la vitamine C deux grands faits capitaux :

1) une *absence de réserves* en vitamine C, et cela fut encore confirmé par Anderson [3] qui vit apparaître chez des singes et cobayes soumis à de hautes doses de vitamine C pendant plusieurs jours, un scorbut typique lorsqu'ils furent ultérieurement mis au régime carencé.

2) une *incapacité de synthèse*, tout au moins après le sixième mois de la vie, puisque la question d'une synthèse possible chez le fœtus et le nourrisson a pu être soulevée.

Tels sont les deux grands facteurs primordiaux qui font exiger de l'alimentation qu'elle fournisse à l'organisme humain la vitamine indispensable, sous peine de carence avec toutes les graves conséquences fonctionnelles et vitales que cet état entraînerait.

CHAPITRE II

L'Etat de carence vitaminique

(ses causes et ses effets)

Tout apport de vitamine C en quantité insuffisante, va entraîner un état de carence dont la gravité sera proportionnelle à l'intensité et à la durée de cette déficience vitaminique. Ainsi, tandis qu'avec les régimes de RANDOIN-LOMBA, strictement carencés en vitamine C, on obtient un scorbut typique chez le cobaye, si l'on ajoute à la ration journalière la dose de 1/4 de mg. de vitamine C, on observe alors un scorbut subaigu, et avec 1/2 mg. par jour, un scorbut chronique (MOURIQUAND, EDEL et DAUVERGNE [158]). Il s'agit là de la CARENCE D'APPORT, l'une des causes de carences les mieux connues et la plus facilement réalisable chez l'animal d'expérience. Mais c'est certainement celle qui est la plus rare sur le plan clinique. Il existe, en effet, deux autres classes de carences :

— LES CARENCES PAR DÉFAUT D'UTILISATION, dans lesquelles l'apport est certes convenable, mais où il y a un trouble de l'absorption intestinale ou de la fixation tissulaire, privant ainsi l'organisme de la vitamine C utile.

— LES CARENCES PAR EXCÈS D'UTILISATION, au cours desquelles la consommation de vitamine C étant particulièrement accrue, les besoins se trouvent augmentés et l'apport habituellement normal devient nettement insuffisant. Ce sont ces carences que l'on a le plus souvent l'occasion de rencontrer en clinique. Des facteurs multiples peuvent les déclancher, soit physiologiques : tels que l'âge, le sexe, le travail et surtout l'état de gestation ; soit pathologiques : tels que les infections, intoxications et autres agressions de l'organisme.

Etant donné l'orientation de notre travail, nous envisagerons plus particulièrement les causes de carence et les effets carentiels se trouvant liés au fonctionnement de l'organisme féminin principalement dans le domaine progestatif.

A. — *LA CARENCE D'APPORT ALIMENTAIRE* chez la femme.

Elle se confond évidemment dans ses grandes lignes générales avec la carence d'apport alimentaire chez l'homme, avec toutefois une note plus particulièrement propre à l'organisme féminin.

La grande carence d'apport ne se rencontre que rarement de nos jours, mais cependant les disettes collectives peuvent la réaliser. Il y a du reste le plus souvent une carence polyvitaminique intriquée. Par contre, les hypovitaminoses d'apport sont beaucoup plus fréquentes.

Nous avons signalé déjà précédemment, que les conditions habituelles de la préparation des aliments favorisent dans une importante mesure la restriction vitaminique. La même tendance au déficit vitaminique se retrouve dans les régimes sévères auxquels s'astreignent certains sujets malades. Dans certaines régions, les coutumes alimentaires, écartant en grande partie de la nourriture les légumes ou les fruits, sont responsables des carences observées. Ainsi, en Afrique noire française, Auffret et Tanguy [7] ont trouvé chez les autochtones, 77,7 % des sujets avec un taux sanguin inférieur à 0,4 p. 1.000 et chez des sujets venant du Haut-Dahomey, la proportion de carencés s'élevait jusqu'à 92,5 %. Il en est de même en Afrique du Nord, où la femme musulmane, dans les classes peu aisées de la société, tend à avoir un régime alimentaire pauvre en vitamine C : la semoule, l'huile d'olive, les dattes ou les figues qui constituent la majeure partie de l'alimentation sont toutes des denrées carencées en vitamine C.

D'autres faits, plus particuliers à la femme, sont intéressants à rappeler. Ainsi, les troubles de l'appétit, si fréquemment observés au cours de la gravidité, tendent bien souvent à accentuer le déficit vitaminique. Mouriquand, considère du reste l'inappétence comme une des manifestations de la carence fruste. Les perturbations du goût ne se font pas toujours dans le sens aussi favorable que le signale Vignes [219], lorsqu'il dit que les femmes enceintes sont friandes de citrons. Il est, en effet, fréquent d'observer chez elles de la répulsion pour certains fruits ou légumes verts, qui auraient pu apporter une part intéressante de vitamines.

B. — *LA CARENCE PAR DEFAUT D'UTILISATION.*

Toutes les affections du tube digestif, en troublant le phénomène de l'absorption intestinale, peuvent être des facteurs de carence, puisque l'organisme se trouve frustré des vita-

mines qu'un apport alimentaire pourtant convenable avait fourni. Nous citerons par exemple, dans cette catégorie, les gastrites et ulcus, les dyspepsies d'origines diverses, les entérites, colites... Nous en rapprocherons également, les vomissements de la grossesse, si fréquents au début de la gestation et qui tendent à perturber le transit alimentaire.

Dans d'autres cas, la carence est le fait d'une lésion grave d'un organe (cirrhose, hépatites, tuberculose surrénale, ovarite sclérokystique...) par suite d'une véritable mort fonctionnelle de la cellule devenue incapable de fixer la vitamine C offerte. Citons également le cas du « refus cellulaire » signalé par Mouriquand [156] survenant à une période avancée du scorbut, où il existe là aussi une mort fonctionnelle des cellules qui refusent de fixer la vitamine C.

C. — *LES CARENCES PAR EXCES D'UTILISATION.*

Ce sont celles, en réalité, que l'on rencontre le plus souvent. L'état de gestation normale apparaît lui-même comme un facteur d'augmentation des besoins vitaminiques de l'organisme extrêmement important. C'est donc à son étude que nous nous attacherons en premier lieu, avant d'aborder les problèmes d'augmentation des besoins occasionnés par les infections, intoxications ou autres causes.

1° L'ÉTAT DE GESTATION.

Déjà chez toute femme, les besoins vitaminiques sont supérieurs à ceux de l'homme (Giroud et Ratsimamanga [86]). Or, ces exigences sont accrues du fait de la grossesse d'une façon telle, que la femme enceinte se trouve carencée en vitamine C.

Les recherches sur la teneur en vitamine C des femmes gestantes le montrent facilement. Les dosages révèlent un état de carence dans 21,3 % des femmes examinées pour Torok et Neufeld [210], 31 % pour de Melo [45]. Certains auteurs signalent des proportions encore plus élevées : 50 % (Javert et Standers [116]), 62 % des primipares et 76,9 % des multipares (Gaethgens et Wernes [66]). Ribeiro [186] sur 30 femmes examinées rapporte 30 déficiences. Lorsque l'on sait, avec Mouriquand, Frommel et Beck [64], que le sang n'est pas toujours le miroir de l'état vitaminique des tissus de l'organisme, on voit combien grande doit être la proportion de femmes enceintes carencées en vitamine C. Abt et Farmer [1], Broestrup [21], Teel et Burke [205], Ebbs et Tisdall [53], Ley [135], Williams et Fralin [223], sont unanimes pour nous rapporter cette carence chez des femmes des régions les plus diverses du globe.

Si l'on étudie, comme l'ont fait Javert et Standers [116], la teneur en vitamine C du plasme de la femme enceinte, on

remarque que le taux — qui normalement est à 1 p. 1.000, — va dès l'installation de la grossesse effectuer une chute progressive, qui l'amènera vers le 60e, 80e jour de la gravidité à un taux considérablement diminué, de l'ordre de 0,45 p. 1.000. En dix semaines environ, l'organisme féminin a donc atteint la marge d'hypovitaminose. Mais à partir de la 16e semaine, le taux va se stabiliser aux environs de 0,55 p. 1.000, durant le reste de la gestation. Le tableau ci-dessous rapporte les taux moyens analysés par Javert et Standers sur 376 échantillons provenant de 246 femmes.

4e semaine	0,90	32e semaine	0,60
8e semaine	0,60	36e semaine	0,60
12e semaine	0,45	40e semaine	0,35
16e semaine	0,55	Accouchement	0,40
20e semaine	0,60	....	
24e semaine	0,45	3 jours après	0,40
28e semaine	0,55	6 semaines après	0,98

Ce tableau montre bien :

— *l'accroissement du déficit vitaminique* atteignant dans les premières semaines de la gestation, plus de 50 % de sa valeur.

— *la stabilisation* de cette déficience dans le reste de l'évolution de la gestation, jusqu'à l'accouchement, où une nouvelle chute du taux vitaminique se note.

— l'existence d'une période intermédiaire, située vers la dixième semaine, au cours de laquelle l'organisme n'a pas encore stabilisé sa déficience, ce qui marque une période critique.

Nous voyons donc que les besoins vitaminiques se trouvent considérablement accrus lors de la gestation. Les 70 à 80 mg. qui constituaient la ration optimum d'entretien ne suffisent plus. Le minimum exigé passe à 100-120 mg. par jour (Gaethgens et Wernes [66]), 200 mg. même pour Javert et Standers. Le maximum des besoins se situerait vers 2 mois, 2 mois 1/2 pour Winderbauer [224], ce qui s'accorde parfaitement avec les travaux de Javert et Standers.

Cette augmentation de besoins si nette et si importante est sous la dépendance de deux nécessités primordiales :

— les exigences du fœtus, pour son développement

— les exigences des organes maternels, pour leur fonctionnement accru. Nous allons envisager ces deux facteurs.

— *Exigences du fœtus.*

Elles sont indéniables. Dans la carence expérimentale du cobaye, Findlay [59] observe des fœtus âgés de 4 à 5 jours présentant, après sacrifice de la mère, des effusions hémorragiques au niveau des articulations des membres postérieurs. Mouriquand et Cœur [157] signalent au 17e jour, des lésions fœtales scorbutiques très nettes. Il est donc nécessaire que le fœtus reçoive un apport maternel de vitamine C pour son développement, la vitamine C agissant dans l'organisme fœtal avec toutes ses propriétés habituelles (antidystrophique, protection contre les toxi-infections possibles d'origine maternelle, croissance des tissus par les puissantes propriétés oxydo-réductrices, charge des organes fœtaux).

Pourtant on a soulevé l'hypothèse d'une synthèse de la vitamine C par les tissus du fœtus, chez l'homme et chez le cobaye. Rohmer et ses collaborateurs [189] ont attaché leurs noms à cette question.

Le fœtus pourrait synthétiser lui-même la vitamine C, tout comme un animal non-carençable. Ce pouvoir irait progressivement en diminuant jusqu'à la naissance, existerait très faiblement chez le nourrisson, pour disparaître définitivement vers l'âge de six mois. Leurs travaux ultérieurs, ainsi que ceux de Barnejée, tendent à démontrer ce phénomène. En réalité, s'il apparaît fort probable que l'organisme fœtal puisse assurer une synthèse de la vitamine C, cette production reste nettement insuffisante, et ne saurait assurer en aucun cas une autonomie fœtale dans le domaine de cette vitamine. Les lésions indéniables de scorbut signalées par Findlay, Mouriquand, témoignent bien de cette insuffisance de production synthétique. Par ailleurs, Mouriquand, Gillet et Cœur [159] ont observé chez le cobaye l'absence de vitamine C dans les surrénales des fœtus de mères carencées, alors que les surrénales des fœtus des animaux témoins en sont riches.

L'organisme fœtal, tributaire en grande partie de l'apport vitaminique maternel, augmente donc considérablement les besoins de la mère en vitamine C.

— *Exigences des organes maternels.*

La simple propriété de biocatalyseur, suffirait déjà à laisser entrevoir combien la vitamine C serait réclamée par un organisme en pleine activité métabolique. Il y aura, par

exemple, une augmentation de la consommation de vitamine C par la cellule hépatique, qui a un travail énorme à accomplir. Kennaway et Tipler [123] ont mis en évidence l'élévation du taux de vitamine C dans le foie de la rate gestante.

En dehors de ces faits d'ordre métabolique général, on sait que toutes les glandes endocrines vont avoir un travail accru, principalement celles qui sont douées d'une activité progestative. Nous montrerons ultérieurement, que ces glandes réclament précisément pour effectuer leur travail, une quantité de vitamine C proportionnelle à leur activité cellulaire.

En raison de ces exigences d'ordre fœtal et maternel, l'organisme de la femme gestante se trouve tout disposé à être en déficit vitaminique. Or, nous n'envisageons ici, pour l'instant, que le fait de l'excès d'utilisation pour l'état de grossesse lui-même. Mais il faut songer à la possibilité d'association avec les autres causes de carences, ce qui tend encore à accroître la déficience vitaminique.

2° EN DEHORS DE L'ÉTAT DE GROSSESSE, et toujours sur le plan physiologique, rappelons également que le *travail* est une cause d'utilisation accrue de vitamine C.

Van Eecklen et Emmerie [86] observent une diminution temporaire de 50 % dans le foie et le cortex surrénal des animaux assujettis au travail.

Giroud et Ratsimamanga [84-85] constatent une moindre résistance à la fatigue chez les cobayes carencés mis en cage tournante. Hamel [86], Frey [86], Dubois [86], confirment bien cette augmentation de besoins. Borgmann et Matthes [86] signalent dans les exercices sportifs une chute de 21 à 37 % du taux de vitamine C. Asmis [86] retrouve encore cette déficience chez les sujets qui effectuent de durs travaux. Rappelons à ce propos que beaucoup de femmes musulmanes sont fréquemment astreintes à des travaux pénibles.

3° PARMI LES CAUSES PATHOLOGIQUES, les infections et les intoxications sont toutes à des degrés divers des facteurs d'utilisation de vitamine C. Cette augmentation de besoins a même pu faire révéler cliniquement une carence jusque-là méconnue (Mouriquand [154]).

Les diverses propriétés biochimiques de la vitamine C laissent aisément deviner le rôle de premier ordre que joue cette vitamine au cours des états pathologiques.

Contenue principalement dans les glandes endocrines, le tissu réticulo-endothélial et le foie, elle va renforcer l'action anti-infectieuse ou anti-toxique du système hépato-endocri-

nien (Parturier [173]). Elle abandonne les tissus pour recharger les leucocytes (Tomitti). Se trouvant dans les organes lymphoïdes, elle contribue encore à la défense de l'organisme (Zimmet [227]), et son injection augmente le taux des globules blancs (Neander [165]) ainsi que leur pouvoir phagocytaire (Messina, Verga [86]). Dans le prés corbut, en effet, l'index phagocytaire tombe déjà à 50 % et plus de sa valeur primitive (Lawrynowicz [86]). Par ailleurs, la teneur du sérum en complément dépend du taux de la vitamine C, aussi bien chez le cobaye que chez l'homme (Marsh [86], Ecker [86], Chu Fu Tang, Chow [86]). Le taux d'alexine apparaît optimum quand il y a saturation de l'organisme en vitamine C (Ecker [86]). Enfin, dans un autre ordre d'idées, Mercier [145] montre que la vitamine C empêche l'hémolyse des hématies du lapin par la toxine staphylococcique.

— *Les infections* vont donc entraîner une augmentation de la consommation de vitamine C qui durera tant que la maladie évoluera (Rohmer). Winderbauer [224] a vu chez l'enfant la consommation de vitamine C doubler pendant la maladie, passant de 0,5 mg. à 1 mg. par kg de poids et par jour. Des déficits importants sont signalés dans la *pneumonie* (Bullowa [86], Bonholtzer [86]), la *fièvre typhoïde* (Teleuci [86], Makkoff [86]), la *grippe* (Knight et Stanley [125], Brown et Mahoney [23]). Notamment dans la grippe la carence paraît très rapide. Hamel [86] signale un déficit de 200 à 300 mg. dans une grippe de 3 jours. Hess [106] rapporte des cas d'enfants atteints de grippe, faisant en même temps un scorbut parce qu'ils se trouvaient en état de carence fruste antérieurement.

Signalons encore comme exemple la toxi-infection *diphtérique*, dont les rapports avec la vitamine C furent mis en évidence dès 1934 par Edna Harde [99], puis par Cardoso [27], Mouriquand, Sedallian [163]... Il y a toujours un déficit vitaminique. In vitro, la vitamine C s'est révélée capable d'inhiber la toxine diphtérique (Grotten, Beszonnoff [96]).

Mais notre attention se trouve plus particulièrement portée vers deux facteurs infectieux qui peuvent fréquemment coexister avec la grossesse : le paludisme et la tuberculose. Dans le *paludisme*, de très nombreux auteurs signalent une diminution du taux de vitamine C à des degrés variables selon l'état de gravité de l'infection palustre. (Plaut, Bulow, Scheid, Lotze... cités par J.-V. Espin [57]. Pour Sorce et Muttolo [183], 73 % des paludéens sont en état de carence vitaminique C. Neuf sur dix des malades examinés par Raoult, Auffret et Tanguy [183] dans la région da-

karoise, sont en état de déficit, d'autant plus marqué que l'on se trouve plus près d'un accès fébrile. Les chiffres empruntés à un travail de ces auteurs, et que nous rapportons ci-dessous, possèdent une éloquence indéniable.

Primo-invasion, phase fébrile	0,6 p. 1.000
Accès pernicieux, phase fébrile.	1,6 p. 1.000
Paludisme chronique, phase fébrile..	1,8 p. 1.000
Pal. chronique, 24 h. après accès....	2,5 p. 1.000
Pal. chronique, 72 h. après accès....	4 p. 1.000
Pal. chronique, période d'apyrexie..	5,6 p. 1.000

Enfin dans certains cas encore plus graves, tels que dans la Bilieuse hémoglobinurique post-palustre, les mêmes auteurs n'ont trouvé parfois que des traces indosables de vitamine C dans le plasma.

Nous ne voulons pas ici chercher à débattre le mécanisme de cette carence C, bien des facteurs contribuant sans doute à l'établir. La destruction par le simple état de fièvre, le mauvais fonctionnement du foie et de la rate (Sorce et Muttolo), le détournement de la vitamine C par le parasite aux détriments de son hôte (Roskin et Natiukova [190]), y ont probablement tous leur place. Quoi qu'il en soit, le paludisme est un facteur de carence de tout premier plan.

La Tuberculose pose également un important problème dans le cadre des carences par excès d'utilisation. Alexander [2], Chiang E Chang [35], heise et Martin [102] furent parmi les premiers à rapporter l'état de carence des tuberculeux. Armand-Delille et Mlle Urbain [5] le constatèrent ensuite. Actuellement, l'opinion est unanime, tout tuberculeux est un carencé en vitamine C, et ceci, quelle que soit la forme de tuberculose (Vaquette [215]) mais selon une proportion en rapport toutefois avec la gravité de l'atteinte tuberculeuse (Bruno [22], Paraf [172]). Pour Lafontaine [129], cette diminution du taux de vitamine C se trouve due au fait que les tissus ont un pouvoir pexique accru. D'autre part, dans la lutte contre l'extension du processus d'infection tuberculeuse, la vitamine C aurait pour mission celle d'inhiber les activateurs de synthèse, qui, libérés au niveau des foyers tuberculeux, empêchent l'action utile de la vitamine D^2 (Charpy [31]).

La carence en vitamine C augmentera les effets morbides de la tuberculose ; Bisling, Steinbach et Klein [172] constatent que les cobayes soumis à des rations élevées de vitamine C, sont insensibles aux doses habituellement mortelles de tuberculine. Par ailleurs, les cobayes carencés font une évolution beaucoup plus rapide de leurs lésions que les animaux témoins (Green, Steiner et Kramer [172]).

La Tuberculose est donc un facteur très important de carence C. Même avec un apport de 70 ou 80 mg. par jour, le tuberculeux reste carencé (Arnaud et Mitrani [6]). Dans la série animale, les animaux les plus résistants à la tuberculose sont ceux qui peuvent effectuer la synthèse de la vitamine C (Osborn et Gear [172]).

— *Les Intoxications* se comportent également comme un facteur de carence par augmentation des besoins. Elles possèdent sur le plan clinique une importance moindre.

Le *Benzolisme* entraîne une carence C très nette (Cathala, Weidner [86]). La vitamine C serait détruite directement par le toxique (Meyer [86]). Chez les ouvriers des industries à benzol, on trouve une carence occulte constante (Heim de Balzac [86]) et chez les ouvrières, la grossesse fait éclater les accidents d'un benzolisme latent (Tara [203]). Cliniquement, on retrouve du reste dans ce genre d'intoxication des hémorragies et une anémie qui ressemblent bien à celles observées au cours du Scorbut (Cathala [86]). Par ailleurs, le cobaye mis en saturation de vitamine C va mieux résister à l'intoxication benzolique (Girard et Verain [73]).

Les *intoxications médicamenteuses* peuvent encore constituer un facteur de carence. Il en est de même des administrations prolongées ou élevées de médicaments sans que l'on puisse parler d'intoxication. Mouriquand [155], en particulier, décrit ces faits, parlant d'hypovitaminoses secondaires médicamenteuses, question ultérieurement reprise par Frommel et Beck [64].

Le *Bismuth* peut provoquer une intoxication qui, avec sa stomatite, ses gingivorragies, sa gastro-entérite, rappelle certains signes de scorbut (Mouriquand [155]). La vitamine C a pu donner de bons résultats thérapeutiques contre la stomatite bismuthique (Mouriquand [155], Marin [141]). Les mêmes faits peuvent être constatés avec le *Mercure* (Marin [141]).

Les *Arsenobenzols*, comme on pouvait le penser après avoir vu l'influence néfaste des benzols, ont également ici leurs places. Campos [26], Dainow [155], augmentent la tolérance de ces produits par l'administration de vitamine C. La femme enceinte peut présenter une sensibilité accrue à ces substances.

Les *Barbituriques*, pour Frommel et Beck [64] peuvent entraîner jusqu'à 30 % de déficit.

Les *Sulfamides*, jusqu'à 50 % (Frommel et Beck [64]). Dainow [42] voit après administration de septoplix, uliron ou rodilon, une chute du taux de vitamine C dans le foie, le cerveau et les glandes génitales du cobaye. Mouriquand fait apparaître avec le septoplix des lésions scorbutiques

chez le cobaye normal, et aggrave le scorbut de l'animal carencé. Aussi est-il devenu classique d'associer à la sulfamidothérapie, des doses de vitamine C qui rendent moins toxique le traitement tout en conservant aux sulfamides leurs puissantes propriétés.

La *Pénicilline* augmente les besoins en vitamine C (Mosonyi et Oblatt [152]). Après injection de 30.000 unités intramusculaire, on peut observer une chute de 27 % du taux vitaminique (Frommel et Goldferer [65]).

Les *Anesthésiques* (chloroforme, éther, chlorure d'éthyle...) occasionnent une déficience vitaminique (Lauber et Dumke [131], Beyer et Strutzmann [14]) que Mouriquand estime à 60 %. Cette action défavorable des substances anesthésiques joue probablement un rôle important dans les variations post-opératoires du taux de vitamine C de l'organisme, bien que le shok opératoire soit déjà en lui-même un facteur d'utilisation. Larget, Lamarre et Grigaud [130] voient ce taux descendre jusqu'à un minimum 18 heures après l'intervention, pour ne redevenir normal que 8 à 10 jours plus tard. La vitamine C peut donc constituer un précieux agent de prévention contre le shok opératoire. Holmes [108] en administrait 500 mg. dans l'heure qui précédait une intervention chirurgicale. Dans les services de notre Maître, le Professeur Laffont, on utilise la vitamine C pré et post-opératoire à la dose de 1 à 2 grammes par jour selon les cas, ce qui évite bien des accidents de shok.

Rapprochons encore de l'état de shok opératoire, l'état de shok traumatique, autre facteur de consommation de vitamine C. Ungar [211] évite par des injections d'acide ascorbique les effets mortels du shok traumatique chez le cobaye.

*
**

Nous avons insisté sur ces divers facteurs de carence afin de montrer qu'ils sont tous capables d'augmenter encore le déficit vitaminique de la femme enceinte. Ainsi, si le taux sanguin d'une femme gravide peut descendre jusqu'à 0,45 p. 1.000 au cours d'une grossesse la plus normale, Hoseman [110] chez une femme tuberculeuse enceinte a pu trouver un taux de 0,19 p. 1.000.

Or, tout déficit vitaminique C dans l'organisme peut, dès qu'il atteint une certaine importance, entraîner des troubles dans le fonctionnement de l'organisme.

Les troubles les plus divers peuvent s'observer dans l'organisme féminin au cours de la carence en vitamine C. Mais nous n'aurons en vue dans cette étude uniquement que les troubles se rapportant aux fonctions génitales de la femme.

Ils se retrouvent tout à la fois sur le plan expérimental et sur le plan clinique, que l'organisme soit en état de gestation ou non.

ORGANISME NON-GRAVIDE.

La carence expérimentale va entraîner des lésions de l'ovaire très remarquables. On note une atrophie de l'organe avec hyperémie (Bessessen [12], Giedosz [87]). Les follicules subissent un arrêt dans leur développement et tendent à dégénérer, en subissant une transformation kystique ; quant aux Corps Jaunes, ils n'apparaissent pas (Krammer, Harmann et Brill [127], Giedosz et Rychlik [72]). Les injections de vitamine C font disparaître toutes ces lésions, les follicules se développent et les Corps Jaunes font leur apparition (Giedosz [70]).

Les troubles physiologiques de la fonction ovarienne sont tout aussi significatifs. L'ovaire apparaît même un organe des plus rapidement sensibles à la carence C, puisque chez la guenon, le premier trouble enregistré au cours de l'avitaminose expérimentale est l'arrêt des règles et le dernier trouble à compenser lors de la revitaminisation se trouve être le retour des cycles menstruels (Miura et Okabe [147]). De même Gœtsch [87] signale une anomalie de l'œstrus chez le cobaye carencé.

Chez la femme, il semble bien que la carence C puisse être à la base de dysfonctionnements ovariens variés.

Polyménorrhée. (Ley [136]).

Aménorrhée (Rocha [188]), sans envisager les Aménorrhées dites « de guerre », rapportées par de très nombreux auteurs où la carence C n'est pas seule en cause puisqu'elle est associée à d'autres carences vitaminiques et à des déséquilibres neuro-végétatifs divers.

Métrorragie de la puberté. (Vogt [220], Pignoli [175], Savona [196]).

Métrorragie de la ménopause. (Junghans [119], Anwandter [4], Muller [164]).

Du reste dans tous les cas la vitamine C a donné à ces auteurs des résultats thérapeutiques satisfaisants.

Nous ne ferons ici que rapprocher les faits suivants : dans bon nombre d'infections ou d'intoxications, facteurs de carence C, il existe des troubles fréquents de la fonction ovarienne, aménorrhée ou ménorragie.

FÉCONDATION.

La vitamine C semble avoir une part non négligeable dans la fécondation. La carence C est, en effet, un facteur possible de stérilité pour la femelle.

La stérilité a été observée par divers auteurs chez des cobayes mis en carence (Mouriquand, Kramer, Harmann et Brill [127]). Vogt [220] la signale dans 50 % des cas. Reyher et Walkhoff [185] sur 110 animaux ont 66 femelles stériles, donc 60 % de stérilité environ.

Chez la femme, on a pu également accuser la carence en vitamine C d'être un facteur de stérilité. (Cotte [40], Herschberg [104]). A ce sujet, nous rapporterons plus loin deux observations de Bonafos, concernant deux cas de stérilité traités avec succès par la vitamine C.

ORGANISME GRAVIDE.

La carence en vitamine C peut enfin être une cause d'interruption de grossesse. L'exemple le plus significatif nous est offert par l'avortement scorbutique du cobaye.

Cet accident avait été signalé dès 1915 par Ingier [113], puis Hess, Fusido. Kramer le rapportent également. Reyher et Walkhoff [185], sur 110 animaux carencés n'observent que 44 gestations, dont 22 se trouvent interrompues avec avortement, soit 50 %. Mais le nom du Professeur Mouriquand reste plus particulièrement attaché à cette étude. En 1933, il remarque que dans un lot d'animaux mis en carence, ceux qui n'étaient pas atteints par le Scorbut étaient des femelles en état de gestation [162], fait également signalé par Nespor. En 1935, Mouriquand [160] expose le problème de l'avortement scorbutique.

Dans la première partie de la gestation du cobaye, c'est-à-dire avant le 30e jour, lorsque l'animal est mis en carence, il y a toujours avortement. C'est la phase dite « d'avortement ». Dans la seconde période de la gestation, après le 30, 35e jour, il n'y a plus d'avortement. C'est la phase dite de « protection », véritable « *avitamino-résistance* » de l'organisme gravide.

Fait très curieux, durant la phase d'avortement, c'est entre le 25e et le 30e jour que se produit l'accident, quel que soit le jour où ait pu débuter la carence. 12 cobayes mis en avitaminoses échelonnées entre le 2e et le 25e jour de la gestation, font leur avortement aux dates signalées. Les lésions scorbutiques ne sont pas plus marquées au moment de l'avortement qu'auparavant. Au contraire, durant la période de protection, 30 femelles sur 30 mènent leurs grossesses à terme, sans présenter de signes de Scorbut. Mais dès le part le scorbut est considérablement réactivé. Quant aux fœtus, ils présentent bien quelques lésions hémorragiques de scorbut, mais ils ont un poids normal, des signes extérieurs satisfaisants, sans dystrophie générale.

En résumé, l'avitaminose expérimentale du cobaye entraî-

ne un avortement dans la première partie de la gestation seulement, un état d'avitamino-résistance se produisant dans la seconde partie.

Chez la femme, la question de savoir si la carence C peut être un facteur d'avortement se pose de la même façon.

Les dosages de vitamine C contenue dans le sang des femmes en menaces d'avortement ou ayant eu un avortement spontané témoignent d'une déficience vitaminique encore plus accentuée que chez la femme enceinte normale. Teel et Burke [205], Ebbs et Tisdall [53], Williams et Fralin [223] l'ont remarqué. De même Javert et Standers [116[dont nous avons rapporté les dosages effectués chez la femme enceinte normale (50 % de déficience) ont trouvé dans les avortements les taux suivants :

chez 20 femmes en menace d'avortement, déficience dans 70 % des cas ;

dans 37 cas d'avortements spontanés, 73 % de déficience taux à 0,30 p. 1.000 ;

dans 22 cas d'avortements habituels, 64 % de déficience taux à 0,36 p. 1.000.

Hosemann rapporte également au cours des menaces d'avortements ou des avortements effectués mais spontanés, des taux toujours inférieurs aux taux les plus bas observés chez la femme enceinte normale. Dans 9 cas, les taux s'échelonnent entre 0,17 et 0,38 p. 1.000. Grossi, étudiant 39 cas, voit le taux compris entre 0 23 et 0,47 p. 1 000.

On peut donc considérer la femme qui fait une menace d'avortement ou un avortement spontané, comme étant en état de déficience vitaminique encore plus élevé que ne l'est une femme dont la grossesse évolue normalement.

Qu'il nous soit permi ici d'insister sur le fait que divers facteurs d'avortements d'origine maternelle sont aussi des facteurs de carence C.

LES AVORTEMENTS DES POPULATIONS SOUS-ALIMENTÉES.

Ebbs [53] constate que la fréquence des avortements augmente lorsque le régime alimentaire est pauvre. En Afrique noire, la carence habituelle des populations se trouve à coïncider avec un pourcentage élevé d'avortements. Pendant la guerre 1939-45, on sait que les restrictions alimentaires eurent une grande influence sur l'évolution des grossesses. Dans une Maternité Savoyarde, Pizzera [177] rapporte pour l'année 1941 (début des restrictions), 6 % d'avortements et en 1942, 10 %, alors qu'en 1937 et 1938 le pourcentage n'était que de 5,5 %. Petrov et Maslakov [174] signalent que pendant le siège de Léningrad, les femmes qui prirent des

rations élevées de vitamine C et d'huile de foie de morue eurent une évolution plus favorable de leur grossesse que celles qui ne suivirent pas cette discipline.

LES AVORTEMENTS DUS AUX MALADIES INFECTIEUSES OU PARASITAIRES.

On les retrouve aux côtés des accouchements prématurés dans la plupart des maladies infectieuses. Ainsi, dans la Variole (60 %), la Rougeole (50 %), la Scarlatine (30 %), la Pneumonie (55 %), l'Erysipèle (30 %), la Grippe (l'avortement étant moins fréquent que l'accouchement prématuré), la Typhoïde (66 %), la Mélitococcie (50 %), la Diphtérie (l'avortement est rare chez la femme, sauf dans les cas malins mais chez le cobaye, ANDERODIAS le produit dans 33 % des cas).

Le Paludisme est encore un important facteur d'avortement, notamment en pays musulmans. On cite 72 % d'avortements dans le paludisme aigu et 5 % dans le paludisme chronique (mais avec alors 28 % d'accouchements prématurés). RENIGER et ARESHEVA [184], observent des déficits très importants en vitamine C dans le sang et dans le placenta des femmes paludéennes qui avortent. Ils estiment nettement que la carence C est un facteur d'avortement dans le paludisme.

La Tuberculose ne fournit que 15 % d'avortements mais une plus grande fréquence d'accouchements prématurés. Il nous paraît intéressant de rappeler le curieux changement qui s'effectue dans l'évolution d'une tuberculose associée à une grossesse. Au Congrès de Berlin, en 1939, les auteurs se sont mis d'accord pour confirmer qu'il y avait lieu de considérer deux périodes évolutives successives dans la tuberculose de la femme enceinte.

— Au début de la gestation, phase d'activation, où se rencontre une poussée évolutive des lésions.

— Dans la seconde partie de la gestation, après le quatrième mois, phase de protection, au cours de laquelle la tuberculose semble être stabilisée.

— Enfin, recrudescence des lésions après l'accouchement.

Tous ces faits peuvent être rapprochés des divers stades de l'avortement scorbutique. Dans les deux cas, en effet, nous voyons que la première partie de la grossesse et le part aggravent ici une avitaminose, là une infection, alors que dans la deuxième partie de la gestation, les deux accidents se trouvent protégés.

LES AVORTEMENTS D'ORIGINE TOXIQUE.

Parmi eux, les avortements du benzolisme présentent un grand intérêt. Dans 15 cas d'intoxication benzolique coexis-

tant avec une grossesse, Tara [204] rapporte 7 avortements et 1 mort-né. Après l'accouchement, les hémorragies de la délivrance sont fréquentes. La carence C semble être directement en cause dans la génèse de ces accidents et l'on retrouve là encore des périodes de sensibilité et de protection, toutes les femmes n'avortant pas.

Divers médicaments ont été accusés d'être abortifs à doses toxiques. Par ailleurs, on a signalé l'avortement après un traitement au Novarsenobenzol (Gougerot, Sureau), après prise de barbituriques (Sureau), enfin la pénicilline a soulevé également une question d'effet abortif. (Boltanski, Ruaud [17] et Mazingarbe [144], Rainie et Chapin [181]).

les avortements dus au shok traumatique ou opératoire, seront simplement rappelés pour mémoire.

***

La carence en vitamine C apparaît donc lourde de conséquences sur les fonctions génitales de la femme et des faits cliniques ou expérimentaux indéniables nous le prouvent. De plus nous remarquons que tous les facteurs de carence C, quels qu'ils soient, peuvent être en même temps des facteurs de dysfonctionnement ovarien ou d'interruption de grossesse. Enfin l'organisme paraît dans certains cas être plus particulièrement sensible à la carence C, dans d'autres cas au contraire véritablement résistant aux effets de carence.

L'explication de ces faits se pose d'une façon pour ainsi dire insoluble lorsque l'on cherche à mettre en évidence dans de tels phénomènes les propriétés de la vitamine C.

Les divers ouvrages consacrés à l'étude de cette vitamine nous révèlent des propriétés multiples, mais qui ne peuvent nous aider à comprendre tous les faits que nous avons signalés. Aussi, aux propriétés anti-scorbutiques, anti-toxiques, anti-infectieuses, anti-hémorragiques, anti-hémolytiques, anti-histaminiques, anti-dystrophiques, nous ajouterons une autre propriété, celle d'être une « *ergone progestative* ».

En d'autres termes, nous considérons la vitamine C comme une ergone indispensable à l'établissement d'un état neuro-endocrino-vitaminique favorable à l'état de gestation. Ces propriétés vont, en effet, s'exercer au niveau de tous les organes qui contribuent à créer le climat progestatif. C'est à cette étude que nous allons maintenant nous attacher.

CHAPITRE III

La vitamine "C" et L'Equilibre Neuro-Endocrinien de l'organisme féminin

Les notions de « terrain » ou de « constitution » qui avaient séduit et passionné les anciens cliniciens, ont connu du fait des progrès de la Physiologie moderne, une sorte de regain d'actualité. En effet, l'Endocrinologie devait progressivement livrer certains secrets de l'activité glandulaire dans l'organisme. Mais l'autonomie des glandes endocrines apparut comme vraiment trop factice, et, en réalité, il existe une étroite interdépendance entre le système endocrinien et le système neuro-végétatif qui se commandent et se sensibilisent réciproquement. La notion d'équilibre neuro-endocrinien, à laquelle il convient d'ajouter la participation des vitamines, prit naissance et devait avoir une haute répercussion sur la conception des phénomènes physiologiques et pathologiques les plus divers. Cet équilibre, sans cesse sollicité par des excitations exogènes ou endogènes, tend à créer un état humoral interne capable de s'opposer à l'agression de l'organisme. Par leurs jeux d'antagonisme ou de synergie, hormones et vitamines concentrent leurs efforts à cet effet. Par exemple, les infections, les intoxications, les états de shok, sont autant de facteurs qui réclament un état neuro-endocrinien d'adaptation.

Chez la femme en vue de la gestation, il doit également se créer une adaptation favorable du système neuro-endocrinien afin de permettre une bonne évolution de la grossesse. C'est cet état très particulier que les élèves de notre Maître, le Professeur Laffont, MM. Bonafos et Garès ont appelé « le *climat progestatif* ».

LE CLIMAT PROGESTATIF EST DONC UN ÉTAT D'ÉQUILIBRE ERGONAL TEL, QUE LE RAPPORT DES FACTEURS DE MAINTIEN DE GROSSESSE SUR LES FACTEURS D'INTERRUPTION DE GROSSESSE, EST A TENDANCE PROGESTATIVE.

Examinons la constitution d'un tel climat, en envisageant les principaux facteurs qui peuvent agir sur la grossesse. Tous cependant ne peuvent y figurer, car certains ont avec la grossesse, des rapports à peine entrevus ou même inconnus. Nous ne prendrons donc en considération que les glandes endocrines qui présentent des rapports capitaux avec la gestation. Dans son important travail sur l'Endocrinologie de la gestation, Courrier [41] répartit les influences endocriniennes en deux grandes catégories selon leurs effets sur l'évolution de la grossesse :

— les uns, facteurs d'interruption

— les autres, facteurs de maintien de la gestation.

Nous allons les envisager successivement.

... Les facteurs d'interruption.

Ils sont représentés par les secrétions hormonales du Follicule de De Graaf, du Corps Thyroïde et du Lobe postérieur de l'Hypophyse.

a) LA FOLLICULINE possède, dans certaines conditions, un réel pouvoir abortif, mais l'avortement se produit d'une façon variable selon les espèces animales et l'âge de la grossesse. Chez la lapine, Courrier [41] a même pu obtenir, soit un avortement total avec de fortes doses de folliculine, soit un avortement partiel avec des doses moindres, soit enfin une absence d'effet abortif avec des doses trop faibles. Dans l'avortement partiel, on trouve dans les cornes utérines tout à la fois des fœtus vivants et des fœtus en voie de résorption. Rapprochant ce phénomène des observations de Fraenkel [41] qui obtenait un avortement analogue partiel en détruisant d'une façon incomplète les Corps Jaunes, Courrier estime que la Folliculine se comporte en antagoniste direct, non du Corps Jaune, mais de la Progesterone.

De plus, il est à signaler le rôle que l'on a voulu faire jouer à la folliculine dans le déterminisme de l'accouchement.

b) LA THYROXINE peut aussi facilement interrompre la gestation. Dès 1910, Hoskins avait remarqué l'avortement du cobaye après ingestion d'extraits thyroïdiens. Les mêmes résultats furent obtenus avec des préparations thyroïdiennes variées, ainsi qu'avec la thyroxine (Gudernatsch, Engelhart [41]). L'hormone thyréotrope hypophysaire s'est révélée également capable d'interrompre la grossesse (Whiteside [41]).

Courrier estime également que la thyroxine est « une hormone éminemment nocive pour la gestation ».

La thyroxine a été encore mise en cause dans le déterminisme de l'accouchement (Bernard [41]).

c) L'hormone post-hypophysaire possède des rapports assez imprécis avec la grossesse. Cependant, les propriétés de son principe ocytocique, sa synergie d'action avec la folliculine dans l'avortement expérimental et surtout dans l'expulsion du fœtus mort in utero, tendent à la faire ranger aux côtés des facteurs abortifs.

... *Les facteurs de maintien de la grossesse.*

Ce sont les hormones du Corps Jaune, du Cortex Surrénal et du Lobe antérieur de l'Hypophyse.

a) la progesterone est l'hormone progestative par excellence. C'est elle qui fera apparaître l'édifice endométrial particulièrement apte à la nidation de l'œuf fécondé. Elle permet à la lapine ovariectomisée de poursuivre sa grossesse jusqu'au terme ; or, on sait que chez cet animal le Corps Jaune est nécessaire jusqu'au part. Elle peut par ailleurs s'opposer à l'avortement folliculinique (Courrier).

b) la corticosterone a un effet nettement orienté dans le sens progestatif. Les injections de cette hormone ont permis d'obtenir la dentelle utérine, test d'activité progestative (Miescher et Fischer [41], Hoffmann [41]) et chez l'animal ovariectomisé, on peut grâce à elle faire évoluer normalement la grossesse (Robson, Courrier [41]). Pendant la gestation, l'activité de la glande surrénale se trouve très augmentée et il y a du reste une hypertrophie de l'organe. On connaît les syndromes de virilisme plus ou moins prononcés qui peuvent apparaître chez la femme enceinte. Mais plus particulièrement, nous rappellerons les cas d'avortements enregistrés, dépendant d'un dysfonctionnement du cortex (Portuondo et de Castro [180]), ou encore les cas d'hémorragies surrénales survenant au troisième mois de la grossesse lorsque le cortex se trouve brusquement incapable d'assurer un travail devenu trop important (Burnett [24]).

c) les hormones ante-hypophysaires, malgré la dualité de leurs propriétés stimulantes, semblent orientées également dans le sens progestatif. En dehors de la Thyréostimuline que nous avons vue abortive, les autres stimulines ont tendance à exciter la sécrétion d'organes progestatifs (Hormones corticotrope, gonadotrope). Du reste, l'ablation de l'hypophyse entraîne une interruption de grossesse, soit pendant toute la gestation chez le lapin, soit au moins dans la première partie de la grossesse chez les autres espèces animales (Courrier [41]).

Tels sont les divers facteurs endocriniens qui nous paraissent avoir un rôle de tout premier ordre dans la gestation. Mais leurs inséparables relations avec le système neuro-végétatif nous conduisent à envisager immédiatement ce système de régulation supérieure.

... Le Système Neuro-Végétatif.

Dans un même esprit schématique, nous pouvons dire que le Sympathique semble favoriser les facteurs d'interruption, alors que le Parasympathique au contraire paraît favoriser les facteurs de maintien de grossesse.

Le système neuro-végétatif ne peut, en effet, être séparé de l'activité endocrinienne. Il agit tout à la fois en réglant la sécrétion hormonale et en permettant la sensibilité des récepteurs hormonaux.

Champy et Coujard [30] montrent que le sympathique terminal semble être le substratum essentiel de la réception hormonale et que s'il est altéré ou absent, la réaction diminue ou devient nulle. C'est pourquoi les greffes de glandes endocrines doivent être accompagnées de leur tissu conjonctif, siège des cellules sympathiques de Cajal, régissant la réceptivité cellulaire aux influx hormonaux.

a) le parasympathique favorise et commande la croissance et la maturation du Follicule de de Graaf (Cotte [40], Kraul [228]). Après sympathectomie, le follicule s'hypertrophie et l'on note une hyperplasie des cellules de la granulosa (Chianello [34]). Il semble également régir la sécrétion du principe folliculino-stimulant de l'Hypophyse (« le prolan est intimement lié au vague », disait Zondek [228]). Pour le Corps Thyroïde, Santenoise [195] nous montre les effets excito-secrétoires du Vague.

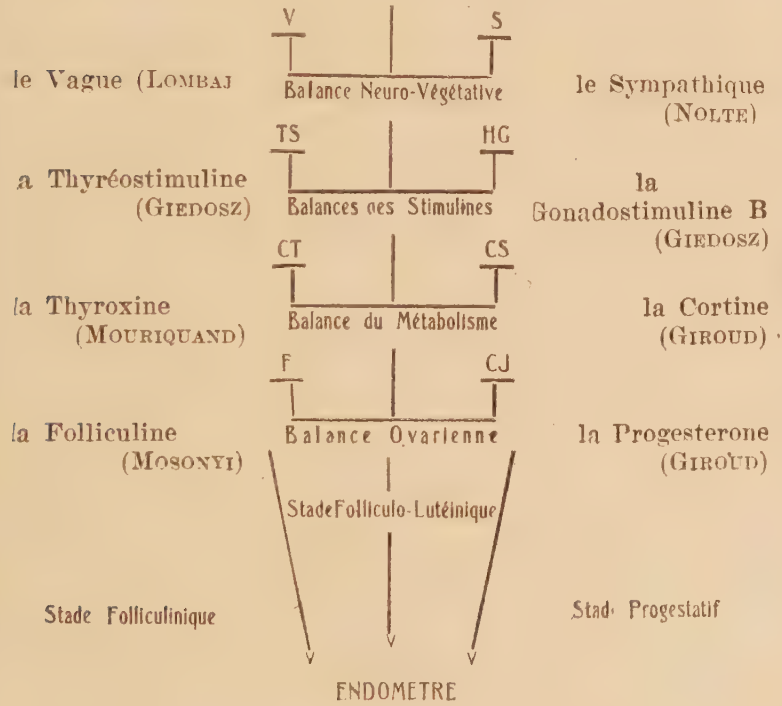
Tous les organes tendant à interrompre la gestation sont donc sous la dépendance d'une influence parasympathique. Avec des injection d'Acetylcholine, Aschner a pu réaliser l'avortement.

b) le sympathique, au contraire, tend à inhiber l'activité du follicule et stimule le Corps Jaune (Cotte, Kraul). Il agit également sur l'Hypophyse pour la sécrétion du principe lutéino-stimulant. L'excitation du sympathique au niveau du col utérin permet une libération de cette stimuline provoquant l'ovulation (Friedgood et Pincus [41]) ; on obtient ainsi un état de pseudo-grossesse (Astwood et Greep [41]). Cet état n'apparaît plus après section du sympathique cervical (M. Vogt [40]), ce qui plaide bien en faveur de l'intervention sympathique dans le déclanchement de ce phénomène. Le Cortex Surrénal doit son activité au Sympathi-

La Vitamine "C" Ergone Progestative

SA CARENCE crée LE CLIMAT FOLLICULINIQUE	SA PRESENCE crée LE CLIMAT PROGESTATIF

Elle renforce : *Elle renforce :*



Elle cause :	*Elle combat :*
la stérilité, l'avortement l'aménorrhée, la ménorragie (Mouriquand, Reyher, Vignes)	la stérilité, l'avortement l'aménorrhée, la ménorragie (Reyher, Vogt, Ley, Junghans)
Elle crée :	*Elle crée :*
l'infarctus utérin hyper-folliculinique (Lévy-Solal et Minkovsky)	la réaction progrestative de l'endomètre (Israel-Meranze)

que. Par exemple, Malmejac, Chevalier et Chorron [140[en excitant le bout centrifuge du splanchnique ont observé une hyperactivité de la Cortico-Surrénale dans le domaine de la libération des réserves de vitamine A. Enfin l'hormone sympathicomimétique par excellence, l'adrénaline, arrête le développement des follicules et hypertrophie la glande thécale, centre d'élaboration de la progestérone (Kraul, cité par Zondek [228]).

Le Sympathique se comporte bien comme un stimulant des organes progestatifs et favorise ainsi les facteurs de maintien de grossesse.

Les différents facteurs que nous venons d'étudier ont été rapportés par Bonafos et Garès dans un tableau d'ensemble présenté par notre Maître, le Professeur Laffont, au Congrès de Bruxelles, en juin 1949. Ce tableau (fig. 1) est avant tout un schéma didactique, représentant les diverses balances qui semblent exister entre les principaux composants de l'équilibre Neuro-Endocrinien de l'organisme. Cependant, il ne saurait avoir une rigueur scientifique, les valeurs d'équilibre de chacune des influences endocriniennes considérées nous étant inconnues.

De plus, en regardant ce tableau, on pourrait avoir une conception erronée du rôle que ces facteurs jouent dans la gestation. En effet, les facteurs d'interruption de grossesse sont en réalité nécessaires pour la bonne évolution de la gestation. Quant aux facteurs de maintien, s'ils sont en excès, ils peuvent devenir nuisibles à la gestation.

a) *La Folliculine* est indispensable pour sensibiliser le récepteur endométrial à l'action ultérieure de la progestérone, en vue de l'installation de la dentelle utérine. Les propriétés d'antagonisme peuvent donc être transformées en propriétés de synergie pour un autre rapport donné au niveau d'un récepteur donné (Courrier). Si l'excès de folliculine peut s'opposer au maintien de la grossesse, une certaine quantité est pourtant nécessaire pour le bon fonctionnement du Corps Jaune.

b) *La Thyroxine* apparaît également nécessaire. L'insuffisance thyroïdienne est tout comme l'hyperthyroïdisme bien souvent une cause de stérilité et d'avortement.

Ce qui donne à ces secrétions hormonales un caractère nocif pour la gestation, c'est l'excès de ces substances dans l'organisme. Il en est de même pour les facteurs de maintien de grossesse.

c) *La Désoxycorticostérone* entre les mains de Courrier a pu provoquer l'interruption de la gestation.

d) *Les Hormones Hypophysaires* en injections ou les implantations de tissu glandulaire, ont pu également entraîner l'arrêt de la grossesse. (Courrier).

e) *La Progestérone,* enfin, estimée inoffensive dans tous les cas par Courrier [41], s'est révélée cependant parfois nocive en clinique dans le traitement de certaines menaces d'avortements et même a pu sembler favoriser cet accident. Garès [68] fut surpris de voir un avortement habituel ne pas s'amender par le traitement classique luteinique et être au contraire stoppé par de la folliculine. Vignes [218], Guillemin et Séguy [98], Jayle [117] attirèrent ensuite l'attention sur les inconvénients possibles du traitement par l'hormone du Corps Jaune.

La connaissance de tels phénomènes nous montre bien que le climat progestatif est avant tout conditionné par une question d'équilibre, entre les facteurs d'interruption et les facteurs de maintien de la grossesse. Cet équilibre doit être en faveur de ces derniers et s'il se trouve rompu sous l'influence d'un facteur devenu trop important, la gestation se trouve compromise.

Pour tenir compte de cela, notre tableau ne doit pas donner l'impression que seuls les facteurs dits « de maintien » sont indispensables. Le climat progestatif est donc réalisé par *tous* les facteurs neuro-endocriniens mais en équilibre tel, que les facteurs de maintien de grossesse dominent par leurs activités d'une façon optima l'activité endocrine des facteurs d'interruption.

Par ailleurs, il ne doit pas non plus être envisagé comme un équilibre parfait, l'état d'équilibre idéal ne se trouve en effet qu'exceptionnellement et éphémèrement réalisé dans l'organisme. « L'individu normal, comme l'acrobate du cirque qui évolue sur une corde, est dans un perpétuel état de déséquilibre, constamment corrigé. » (Fiolle. Discours d'ouverture du Congrès de chirurgie 1949.)

L'équilibre parfait tel que le représente le tableau 1 se retrouvera donc rompu tantôt au profit de certains facteurs, tantôt au profit des autres facteurs. Comme nous envisageons tous ces phénomènes au point de vue des fonctions génitales de la femme, l'endomètre sera pris comme le miroir de ces activités différentes. On se trouve donc en présence de deux climats différents, que Bonafos et Garès ont appelé « climat folliculinique » et « climat progestatif ». L'ovulation et la menstruation sont les deux phénomènes qui séparent entre eux ces deux climats dans le temps. (Fig. 2 et fig. 3).

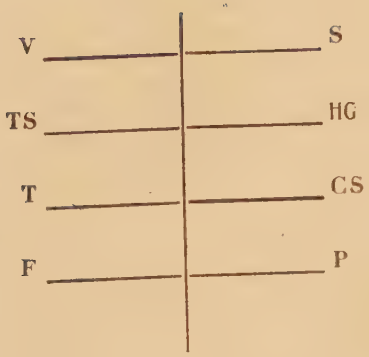


Fig. 2
Climat folliculinique

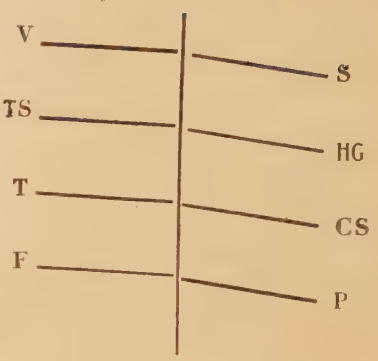


Fig. 3
Climat progestatif

Dans notre travail, où nous nous sommes proposés de montrer que la vitamine est douée de propriétés progestatives, nous étudierons la place que la vitamine C occupe dans un tel équilibre. Pour cela, nous examinerons comment la vitamine se répartit dans chacune de ces balances, quels en sont les besoins pour chaque élément de l'équilibre, quelles en sont enfin les conséquences fonctionnelles sur l'activité de ces divers organes.

Nous allons ainsi pouvoir démontrer que la carence C influe sur toutes les glandes endocrines d'une façon telle qu'elle crée le « climat folliculinique », alors que l'apport de vitamine C crée un « climat progestatif ».

La répartition de la vitamine C frappe d'emblée par son inégalité dans chacune de ces balances. Les organes progestatifs sont riches en vitamine C alors que les organes qui favorisent l'interruption de grossesse en sont pauvres.

Cette différence de teneur entre les diverses glandes endocrines semble faire de la vitamine C un poids supplémentaire qui, jeté dans une balance, oriente la fonction de l'organe vers tel ou tel climat.

L'influence des ergones sur la fonction d'un organe est du reste admise. La présence de tel ou tel facteur ergonal en telle ou telle proportion, est un test biochimique d'activité

cellulaire dans un sens déterminé. Schormuller, Fontaine et Raffy [63] l'ont montré pour la vitamine B^2 et pour le Glycogène. Les muscles toniques lents (muscles lisses des viscères) sont riches en vitamine B^2 et pauvres en glycogène. Par contre, les muscles toniques rapides (muscles striés, Grand Pectoral par exemple) sont pauvres en vitamine B^2 et riches en glycogène.

Il nous semble qu'il en soit de même pour la vitamine C. Si les glandes endocrines du climat folliculinique sont pauvres en vitamine C, c'est que, pour fonctionner elles ont besoin de peu de vitamine C ; elles pâtiraient au contraire d'un excès de vitamine. Les glandes du climat progestatif sont par contre riches en vitamine C parce qu'elles en ont impérieusement besoin pour leur fonctionnement et elles souffriraient beaucoup de l'état de carence.

Envisagée sous l'angle progestatif, l'orientation fonctionnelle des composants de l'équilibre neuro-endocrinien, dépend donc de la teneur respective de chaque élément en vitamine C.

a) Au niveau de la *balance ovarienne.*

La vitamine C fut découverte dans l'ovaire, en 1933, par Von Euler. Huszak montra que cette richesse était due à la présence du Corps Jaune, et que le reste du tissu ovarien en était pauvre. La multiplication des dosages devait amener à séparer nettement Follicule et Corps Jaune dans leurs rapports avec la vitamine C.

La cellule folliculeuse apparut pauvre en vitamine C, alors que la cellule luteinique en possède une teneur élevée : 1 mg. 03 par gramme de tissu ovarien avec Corps Jaune contre 0,11 mg. dans le tissu ovarien sans Corps Jaune (Giroud, Leblond et Rabinowicz [79]). Du reste les tumeurs ovariennes riches en folliculine ont un taux de vitamine C insignifiant, 0,20 mg./gr. (Glick et Biskind [94]).

b) Au niveau de la *balance dite des métabolismes.*

Cortex Surrénal. Sa haute teneur permit à Szent-Gyorgyi en 1927 d'y découvrir cette vitamine. Euler et Klussmann, Gough et Zilva, Harris et Ray [100], confirmèrent cette richesse (1,60 mg./gr. environ).

Corps Thyroïde. Il apparaît au contraire comme carencé en vitamine C, atteignant à peine 0,17 mg. par gramme de glande.

c) Au niveau de la *balance hypophysaire.* La richesse du lobe antérieur, remarquée par Von Euler, Gough et Zilva, Giroud et Leblond [80], qui est de 1,61 mg./gr. contraste avec la faible teneur du lobe postérieur (0,61 mg./gr.).

d) Au niveau de la *balance neuro-végétative*. Les tissus sympathiques ont un taux toujours beaucoup plus élevé que celui des tissus parasympathiques. La Médullo-Surrénale possède 1,25 mg./gr. et les ganglions sympathiques un taux allant de 0,60 à 1 mg./gr. pour ceux de la région lombaire ou à 0,23 pour les autres ganglions. Les nerfs sympathiques ont encore un taux de 0,18. Les ganglions parasympathiques n'ont que 0,15 mg./gr. et les filets nerveux 0,04 mg./gr. seulement. (Giroud, Ratsimamanga et Rabinowicz [88]).

Ainsi, à tous les échelons du système neuro-endocrinien, la vitamine C semble être placée comme pour favoriser l'orientation fonctionnelle des organes vers un climat progestatif. Cette impression va encore se trouver confirmée si l'on étudie le rôle que la vitamine C joue dans le fonctionnement de ces organes. Nous allons l'envisager d'une façon schématique au niveau de chacune des balances du tableau de Bonafos et Garès.

I. — *AU NIVEAU DE LA BALANCE OVARIENNE.*

La vitamine C semble régir l'activité du Corps Jaune. Les dosages effectués dans des Corps Jaunes d'âges successifs, grâce à la méthode histochimique de Giroud-Leblond, ont permis à Giroud, Cesa et Rabinowicz [75] sur l'ovaire de vache, et à Policard et Ferrand [178] sur l'ovaire féminin de constater que « la teneur en vitamine C présente des changements manifestes en rapport avec l'activité fonctionnelle du Corps Jaune. » (Policard et Ferrand [178]).

En consultant les tableaux ci-dessous, on remarque que la teneur en vitamine C est d'autant plus élevée que le Corps Jaune est plus actif.

Stade du C. J. (Giroud)		Jours après Ovul. (P. et F.)	
Pas de C. J.	0,17	2 jours	0,29
Corps Jaune jeune..	0,75	3 jours	0,29
Corps Jaune mûr....	1,03	5 jours	0,29
Dédut d'involution..	0,58	6 jours	0,43
Corps Jaune atrophié	0,31	6 jours	0,67
		7 jours	0,25
Corps Jaune gestatif:		7 jours	0,64
de 2 mois	1,15	13 jours.....	1,00
de 3 mois	1,62	14 jours	0,87
de 6 mois	1,45	15 jours	1,03
Après le part	0,26	19 jours	0,33

Ce parallélisme est encore signalé par Bessey-King [13], Elden [54], Ley [135]. Il peut également être mis en évidence en comparant les courbes établies par Pincus et Bergmann [41] en fonction de la teneur de l'ovaire en vitamine C par rapport à l'âge du Corps Jaune et celles dressées par Brouha et Dubuisson [41] en fonction de la respiration cellulaire, témoin de l'activité cellulaire, par rapport à l'âge de ce même Corps Jaune.

Par ailleurs, la recherche de la teneur en vitamine C de l'ovaire durant ses diverses phases d'activité, telle qu'elle été conduite par Ley [135] se montre du plus haut intérêt Dans le tableau où sont consignés ses dosages, on remarques :

a) Dans le cas d'*absence d'activité* ovarienne, le taux moyen de 7 femmes examinées, est de *0,118* mg./gr. d'ovaire.

Ainsi

chez une femme ménauposée depuis 8 ans, taux à..	0,180
chez une femme accouchée depuis 24 heures.....	0,196
chez une femme en amenorrhée de lactation.....	0,051
chez une fillette impubère de 13 ans.....	0,069
chez une femme au 2e jour de ses règles.....	0,090

etc...

b) Dans le cas d'*activité folliculinique* de l'ovaire, le taux moyen observé chez 7 femmes examinées est de *0,238 mg./gr.*

Par exemple

chez une femme au 8e jour de son cycle.	0 220
chez une femme au 14e jour de son cycle.....	0,248
chez une fillette aménorrhéique par hyperfolliculinie	0,220

etc...

c) Dans le cas d'*activité lutéinique* de l'ovaire, le taux moyen de 5 femmes passe à *0,345 mg./gr.*

d) Au cours de la *gestation*, où l'ovaire accroît considérablement son travail, on trouve un taux moyen de *0,575 mg./gr.* dans 3 cas analysés.

Ovaire gestatif de 2 mois	0,588
Ovaire gestatif de 3 mois	0,716
Ovaire gestatif de 4 mois	0,423

e) Enfin, chez 2 femmes ayant reçu la veille de l'ovariectomie une dose de 300 mg. de vitamine C, on trouve alors dans l'ovaire les taux de :

1,026 chez l'une enceinte de 3 mois,
1,486 chez l'autre, enceinte de 4 mois.

Ce qui donne pour taux moyen *1,256 mg./gr.*

Cette augmentation progressive du taux de vitamine C selon les divers stades fonctionnels de l'ovaire coïndice avec

l'augmentation des besoins de l'organisme. Nous ne rappellerons que pour mémoire l'augmentation des besoins qui survient lors de l'état de grossesse — et que nous avons précédemment étudiée. Mais cet excès d'utilisation se retrouve également au cours du cycle œstrien. Pillay [176] dans de nombreux travaux, constate une diminution de l'élimination urinaire de vitamine C au cours du cycle menstruel, coïncidant avec l'ovulation. Il propose même d'en faire un test d'ovulation, cette diminution d'excrétion témoignant d'une augmentation des besoins de l'organisme au moment où le Corps Jaune naissant va commencer à fonctionner. Rusca [193], Neuweiller [169], Mickelsen et Todd [146], viennent confirmer cette notion.

De tous ces faits, il se dégage nettement l'idée que la vitamine C intervient dans la synthèse de la Progestérone, grâce à ses puissantes propriétés oxydo-réductrices (Giroud [74]). On sait que le Corps Jaune élabore cette hormone à partir de stérols dont le noyau est probablement fourni par le cholestérol. Il existe du reste au niveau de l'ovaire un rapport entre la secrétion de progestérone et la teneur en cholestérol (Bloor [62]), tout comme il existe un rapport entre la cholestérolemie et les phases du cycle œstrien (Watrin [221], Hermstein [103]).

Par ailleurs, ce qui différencie au point de vue chimique principalement la cellule folliculeuse de la cellule luteinique c'est la charge différente en vitamine C, plus élevée dans la seconde que dans la première. Mais « cette évolution chimique concorde avec l'évolution morphologique et fonctionnelle, car la cellule folliculeuse et la cellule luteinique ne sont pas deux éléments distincts, mais deux états fonctionnels différents d'un seul et même élément. » (Giroud, Ratsimamanga [87]).

Il est donc curieux de constater qu'une même cellule, avec les mêmes stérols mis à sa disposition, va être capable de produire des hormones à potentialités différentes selon sa charge en vitamine C. Avec un taux élevé, il y a production de progestérone (Giroud [87]). Plus le taux sera élevé, plus la secrétion de progestérone sera augmentée. Dans l'anatomie comparée, on remarque que les quantités de progestérone élaborées par l'ovaire de certains animaux sont très supérieures à celles produites par l'ovaire féminin quand le taux de vitamine C du Corps Jaune de ces animaux est également supérieur à celui de l'ovaire de la femme. (Clauber et Pratt [38]). Au contraire, la secrétion de folliculine ne réclamera qu'une quantité peu importante de vitamine C (Glick et Biskind [94]).

La vitamine C contribue donc à assurer l'activité de l'ovaire et à diriger sa secrétion. En favorisant la production de progestérone, elle se comporte en ergone progestative.

*
**

II. — *AU NIVEAU DE LA BALANCE DES METABOLISMES.*

CORTEX SURRÉNAL.

La vitamine C apparaît là encore en étroite relation avec le fonctionnement du Cortex Surrénal. La charge vitaminique semble même être un véritable critère fonctionnel, puisque chez certains animaux comme le cheval, par exemple, les Surrénales accessoires ont la même teneur en vitamine et la même répartition que les glandes principales. (Blanchard [15]).

Le rôle que cette vitamine joue dans l'activité corticale est mis en évidence dès que l'on considère les divers travaux expérimentaux effectués quant à la répercussion d'une carence C sur la glande.

Du point de vue Anatomo-Pathologique, la carence entraîne une hypertrophie Cortico-Surrénale (Mac Carrisson [182], Lomba [138], Quick [182]), due à une infiltration hémorragique et à une dégénérescence graisseuse (Mouriquand, Leclier [182]), tous signes d'hypoactivité fonctionnelle.

Du point de vue Histo-Physiologique, la vitamine C disparaît du Cortex dans l'avitaminose (Harris et Ray [101], Svirbely [202], Siehrs et Miller [199]). Giroud [85] remarque les profondes modifications cellulaires engendrées par l'état de carence : disparition de l'aspect spongieux classique, protoplasme plus massif, enclaves lipoïdiques diminuées, en particulier baisse du cholestérol dont le Cortex est habituellement si riche. Or, l'on sait que c'est précisément avec les stérols que le Cortex élaborera ses hormones. (Long [139]).

Du point de vue Physio-Pathologique, on observe chez les animaux carencés une absence totale d'hormones corticales par le test de la semi-contraction de l'écaille de Cyprinus Carpio (Giroud, Santa [90]). L'activité des extraits surrénaux diminue au fur et à mesure que le taux de vitamine C décroît dans la Surrénale, alors qu'elle augmente immédiatement si l'on restitue la vitamine à l'organisme (Giroud, Santa, Martinet [91]).

Du point de vue clinique, la recherche des perturbations métaboliques observées au cours de la Maladie d'Addison, du Scorbut et de l'ablation expérimentale du Cortex sont concordantes. (Giroud et Ratsimamanga [85]). La vitamine

C a pu être administrée avec succès dans tous les cas de déficiences surrénales. Beaucoup des facteurs de carence C que nous avons signalés antérieurement sont également des facteurs d'insuffisance surrénale : 1° Les infections (Typhoïde pneumonie, etc...) peuvent s'accompagner d'un syndrome d'insuffisance aiguë. La Diphtérie, dont l'insuffisance surrénale est à la base de la pathogénie du Syndrome Malin. Le Paludisme et son accès pernicieux qui relève encore d'un état d'I.S. La Tuberculose, qui cause chez de nombreux tuberculeux pulmonaires une insuffisance surrénale lente. La thérapeutique bénéficie dans tous ces cas d'un apport vitaminique. La Maladie d'Addison elle-même peut être traitée par la vitamine C (Decourt et Lemaire [86], Lederich et Worms [86], Shroder et Morawit/ [86], Pojer [86]).

L'activité hormogène de la Cortico-Surrénale semble bien être fonction de la teneur en vitamine C de la glande. Si l'on pousse plus avant, on trouve que cette relation s'affirme davantage. La répartition de la vitamine C dans les cellules corticales est très particulière selon les trois zones de cellules considérées. La zone glomérulée en est pauvre, la zone réticulée moyennement riche et la zone fasciculée, très riche. (Bourne [19], Glick et Biskind [93]).

Par exemple, dans la Surrénale de cheval, Giroud, Santa, Martinet [92] nous donnent comme taux :

zone glomérulée.....	0,82 mg./gr.
zone réticulée.....	1,70 mg./gr.
zone fasciculée inférieure....	2,21 mg./gr.
zone fasciculée supérieure..	2,56 mg./gr.

Or, cette répartition coïncide exactement avec l'activité hormogène des cellules. La plupart des physiologistes admettent en effet une certaine évolution fonctionnelle des cellules corticales :

— cellules de la zone glomérulée, véritable assise germinatique, n'ayant pas une maturité suffisante pour être sécrétrices.

— cellules de la zone fasciculée, zone active, avec cellules capables de secréter les hormones corticales.

— cellules de la zone réticulée enfin, peu actives, considérées comme des cellules épuisées, en voie de mort fonctionnelle.

Ainsi se retrouve encore, au niveau du Cortex Surrénal cette fois, une triple évolution chimique, morphologique et fonctionnelle de trois types d'éléments qui ne sont que des stades différents d'un seul et même élément. (Giroud et Ratsimamanga [87]).

La vitamine C va donc favoriser la synthèse des hormones corticales à partir des stérols mis à sa disposition. Non

seulement la Corticostérone, mais aussi les 17 cétostéroïdes et les hormones sexuelles. Pour Marker [187], toutes ces hormones proviennent du même noyau pregnandiène en présence de vitamine C.

Les Substances Androgènes sont produites par la zone réticulée (Vines). Rappelons qu'elles sont défavorables à la gestation d'une façon générale : elles peuvent s'opposer au transit des œufs (Burdick [41]), empêcher la nidation (Courrier, Gros [41]) et même entraîner l'avortement (Courrier [41]). Tout comme les œstrogènes, elles trouvent en la vitamine C un antagoniste (Mosonyi [150]).

Quant aux Substances Œstrogènes que peut fournir le Cortex, il semble qu'elles proviennent également de la zone réticulée la moins riche en vitamine C. Divers faits nous incitent à l'envisager ainsi. L'injection du principe folliculostimulant hypophysaire fait hypertrophier la zone réticulée et reste sans action sur la fasciculée, alors que le principe laisse indifférente la réticulée. Par ailleurs, les injections de folliculine entraînent des lésions localisées surtout à la zone réticulée, alors que celle de progestérone ne sont pas nocives pour elle. (Kimeldorf et Soderwall [124]).

Le rôle que la vitamine C joue dans la production des hormones corticales nous permet encore de la considérer comme une ergone progestative au niveau de la glande Cortico-Surrénale.

Bien mieux, il nous est possible de rapprocher certains faits de ce que nous avions vu au niveau de l'ovaire. Toutes les hormones, corticales et ovariennes, proviennent des mêmes stérols. Au niveau de l'ovaire, nous avions remarqué qu'une cellule carencée en vitamine C comme l'est la cellule folliculeuse, produit de la folliculine alors qu'une cellule riche comme l'est la cellule luteinique produit de la progestérone. Des faits analogues semblent se passer au niveau du Cortex Surrénal ; alors que les cellules riches en vitamine C, telles celles de la zone fasciculée, secrètent les 17 cétostéroïdes et de petites quantités de progestérone, les cellules plus pauvres en vitamine C, telles celles de la zone réticulée, vont produire des substances œstrogènes.

Tout semble se passer comme si la carence C orientait les cellules au niveau de l'ovaire vers une secrétion de folliculine et au niveau du Cortex, vers une secrétion d'œstrogènes. Au contraire la présence de vitamine C oriente l'ovaire vers la production de progestérone et le Cortex vers la secrétion des 17 cétostéroïdes.

La carence C favorise donc bien le climat folliculinique et la présence de C le climat progestatif.

Cette spéculation se trouve encore confirmée si l'on étudie le rôle que joue la vitamine C au niveau du Corps Tyroïde.

CORPS THYROIDE.

La vitamine C semble se comporter en antagoniste de la secrétion thyroïdienne. Son influence s'exerce tout aussi bien dans le domaine de la stimulation de la glande par le principe hypophysaire, que dans le domaine de l'activité glandulaire proprement dit.

... Sur la stimulation tyroïdienne.

On voit la carence C entraîner une hypertrophie de la glande (Schrober [198], Morel, Carrière et Gineste [148]), sous l'influence d'une libération excessive de thyréostimuline.

La vitamine C au contraire, tend à freiner la production et l'activité de l'hormone thyréotrope, au double point de vue de son action stimulante sur le Corps Thyroïde (Marine, Baumann et Rosen [142]) et de ses propriétés pharmacodynamiques propres. Ainsi, alors que l'hormone Thyréotrope fait disparaître le glycogène du foie, la vitamine C inhibe cet effet et l'état de carence l'exagère (Fischbach et Terbruggen [60]). L'hyperthyroïdie déclanchée par injection de thyréostimuline pourra être arrêtée par des doses convenables de vitamine C (Elmer, Giedosz et Schepps [56]).

... Sur l'activité thyroïdienne.

La carence C va causer un hyperfonctionnement glandulaire qui se traduit par une augmentation considérable de la consommation d'oxygène tissulaire à la période préterminale du Scorbut (Mosonyi et Kesdi [151]). Ce fonctionnement exagéré de la glande thyroïde peut être corrigé par un apport de vitamine C (J. V. Espin [57]). Il en est de même des effets toxiques de la thyroxine qui sont arrêtés par la vitamine C (Demole et Ippen [47], Winderbauer [224]). C'est ce qui a permis aux auteurs qui ont utilisé cette vitamine en thérapeutique antithyroïdienne d'obtenir des succès (Thaddea et Runne [206], Lohr [137], Espin [57], Carrière, Morel et Gineste [28]).

On a pu également montrer cet antagonisme dans d'autres domaines de l'activité thyroïdienne. Par exemple, la créatinurie qui s'élève sous l'influence d'injections de thyroxine disparaît si on administre de la vitamine C (Fischer et Œhme [61]). Huter [111] ralentit avec 5 mg. de vitamine C les métamorphoses du tétard accélérées avec 0,1 *y* de thyroxine.

En résumé, la vitamine C apparaît bien agir au niveau du Corps Thyroïde, comme un frein de la production et de l'activité thyroïdienne.

Si on rapproche ces faits de ceux qui, en hormonologie, font apparaître des inter-relations thyro-hormonales, par exemple le fait que la thyroxine renforce l'activité folliculinique (Cotte [40] qu'elle est nocive pour la grossesse (Courrier [41], qu'elle est capable de créer des lésions de dégénérescences précoces du Corps Jaune (Engelhart [41]), on voit que la carence C, au niveau de la glande thyroïde, a une influence favorable sur le climat folliculinique, alors que l'apport de vitamine C influe sur cette glande par son antagonisme en faveur du climat progestatif.

Ce que nous venons de dire au niveau de la Glande Thyroïde corrobore bien les remarques faites au sujet de l'action de la vitamine C au niveau de l'ovaire et du Cortex Surrénal.

III. — *AU NIVEAU DE LA BALANCE DES STIMULINES HYPOPHYSAIRES.*

Le problème apparaît plus complexe du fait de la dualité des potentialités des hormones stimulantes du Lobe antérieur de l'Hypophyse, et d'une certaine confusion qui existe encore sur la physiologie cellulaire de cet organe. Cependant, l'étude des lésions de carence permet de relever certains faits qui montrent bien que la vitamine C intervient au niveau de l'Hypophyse comme au niveau des autres glandes endocrines, en ergone progestative.

Les répercussions de la carence mettent en évidence deux faits opposés :

— La déficience de Gonado-stimuline A, responsable pour Giedosz [70] de l'atrophie ovarienne observée dans le Scorbut car les injections de cette hormone évitent cette atrophie. La vitamine C aurait la propriété de rendre le principe Gonadotrope A plus actif. (Nespor [166]).

— L'augmentation de la production de Thyréostimuline, qui va entraîner une hypertrophie et un hyperfonctionnement du Corps Thyroïde (Morel, Carrière et Gineste [148]).

Compte tenu de ce que nous avons dit pour les autres glandes endocrines, la carence C semble se manifester aux dépens de l'ovaire et au profit de la glande Thyroïde ; c'est-à-dire qu'elle se montre en faveur d'un climat folliculinique et contre un climat progestatif.

Cette impression biologique se trouve confirmée à l'échelon cellulaire, dans la mesure toutefois où l'on admet la spécialisation hormonale des cellules hypophysaires.

Pour mémoire, rappelons que trois types de cellules ont été décrites dans le Lobe antérieur de l'Hypophyse. Des cellules chromophobes, inactives au point de vue de la secrétion hormonale, et des cellules chromophiles, secrétrices, ré-

parties en basophiles et acidophiles. Les basophiles produiraient l'hormone gonadotrope A (Giroud et Martinet [82]) et l'hormone corticotrope (Herland [82], Giroud et Martinet [82]). Les acidophiles fourniraient la Thyréo-stimuline (Hermann et Policard [179]) et l'hormone gonadotrope B (Herland, Giroud et Martinet [82]).

La teneur de ces cellules en vitamine C est variable : les acidophiles sont les plus riches, les basophiles sont moins riches et les chromophobes très pauvres (Hermann et Policard [179]).

Or, dans la carence C on observe une transformation chromophobe du lobe antérieur, qui trahit ainsi la déficience secrétoire de l'hypophyse. (Giroud et Desclaux [77]).

Au contraire l'apport de vitamine C stimule les cellules chromophiles et redonne ainsi à l'organe son activité secrétoire (Giedosz [70]). Dans la grossesse, où l'Hypophyse va avoir un travail considérablement accru, on voit les cellules acidophiles devenir de plus en plus nombreuses (cellules de grossesse).

En examinant plus intimement les effets de la carence Giroud et Desclaux [77] observent un déséquilibre dans les cellules chromophiles. Les basophiles disparaissent d'abord, alors que les acidophiles s'atrophient mais persistent encore quelque temps avant d'évoluer elles aussi vers le stade chromophobe. Nous voyons donc que dans la carence C, il y a bien en premier lieu perte de l'activité basophile (gonadostimuline A et corticostimuline) alors que l'activité acidophile continue encore (thyréo-stimuline et gonadostimuline B). Mais alors que l'hormone thyréotrope agira sur le Corps Thyroïde qui, du fait de la carence, va réagir beaucoup plus à sa stimuline, la luteinostimuline ne pourra être utile puisqu'elle trouvera un ovaire non préparé par le principe A. La carence s'accompagne donc d'un déficit des fonctions progestatives au niveau de l'hypophyse antérieure.

Remarquons que l'Hypophyse, du fait de son pouvoir régulateur, se trouve moins rapidement atteint par la carence que les autres glandes endocrines. Lorsque le Cortex Surrénal n'est plus qu'au 1/5 de sa valeur initiale en vitamine C, l'hypophyse contient encore le 1/3 de son taux initial. (Giroud et Ratsimamanga [89]).

*
**

IV. — *AU NIVEAU DU LOBE POSTERIEUR DE L'HYPOPHYSE.*

Nous n'avons pu trouver dans la littérature consultée de renseignements sur les relations éventuelles entre la Post-

Hypophyse et la vitamine C. Par sa faible teneur vitaminique et par ses propriétés ecboliques, la Post-Hypophyse semble bien devoir être rangée aux côtés des organes du climat folliculinique, comme nous l'avons fait précédemment. Il devrait donc a priori exister un certain antagonisme entre Vitamine C et Post-Hypophyse. Divers faits cliniques que nous avons pu recueillir, semblent nous permettre de le penser.

1° Chez certaines de nos malades soumises à de fortes doses de vitamine C dans l'intention d'arrêter une menace d'avortement, l'œuf étant mort avant ou au début du traitement, cette vitamine a paru favoriser la rétention de l'œuf mort in utero et l'inhibition de toute contraction utérine. Nous rapportons plus loin ces faits. (Observations n° 8 et 9). Ils sont bien en opposition avec les propriétés habituelles ocytociques de la Post-Hypophyse.

2° Dans deux cas de menace d'accouchement prématuré de 8 mois environ, la vitamine C nous a permis d'enrayer la menace et de prolonger la gestation jusqu'au terme. (Obs. n° 10 et n° 11).

3° Chez la plupart des femmes qui reçoivent de fortes doses de vitamine C pour des raisons diverses, nous avons été fréquemment amené à remarquer un certain ballonnement intestinal, qui disparaîtrait sous l'influence de la post-hypophyse.

4° Les auteurs qui avaient tenté de lutter contre l'inertie utérine par la vitamine C, n'ont obtenu aucun résultat alors que la post-hypophyse possède un pouvoir remarquable dans ce domaine. (de Leonardis [46]).

5° Enfin nous pourrions encore mettre en opposition les propriétés diurétiques de la vitamine C (Tiscowitz [207]) et les propriétés anti-diurétiques du lobe postérieur de l'Hypophyse.

*
**

V. — *AU NIVEAU DE LA BALANCE NEURO-VEGETATIVE.*

C'est enfin là qu'il nous reste à étudier le rôle de la vitamine C.

La carence C entraîne chez le cobaye un état de vagotonie, caractéristique de la période dite de scorbut confirmé. (Lomba [138]).

L'apport de la vitamine C au contraire va engendrer des effets sympathicomimétiques. Les expériences de Nolte sur la grenouille et de Veber sur l'intestin grêle isolé mettent bien en évidence les propriétés vaso-constrictrices de la vitamine C. Sislagui et Tecicazic [200] ont montré que les nourris-

sons réagissaient à la vitamine C comme lors d'une administration d'adrénaline, 50 mg. d'acide ascorbique et 1/3 de mg. d'adrénaline ayant les mêmes effets. G. et A. Ungar [212] voient la vitamine C renforcer l'action du sympathique et inhiber celle de l'acetylcholine. Chauchard [33] en étudiant les chronaxies musculaires estime que la vitamine C se comporte comme le sympathique, alors que la vitamine A favorise le vague.

Peut-être la vitamine C interviendrait-elle dans la synthèse de l'adrénaline. Rothman [191] remarque que sous l'influence de l'irradiation ultra-violette la vitamine C favoriserait la formation de catéchols pré-adrénalinogènes à partir de composés phénoliques. Stimulant donc probablement la production d'adrénaline, elle va ensuite protéger cette substance contre une oxydation trop rapide.

Abderhalden [86], Daoud el Ayahi [86] observent cette protection in vitro. Verly [217] remarque que l'oxydation de l'adrénaline ne commence que lorsque la totalité de la vitamine C est oxydée.

De plus elle renforce l'action de l'adrénaline. Au cours de la carence C, on observe bien une augmentation de sa secrétion d'adrénaline (Giroud et Martinet [81], Barnejée [8], Doby et Weisinger [51]), mais cette adrénaline a perdu en effet son pouvoir hypertenseur et hyperglycémique (Kasahara et Kawamura [121]). L'apport de vitamine C fait retrouver à l'adrénaline ses propriétés (Kasahara et Kawamura, Kreitmair [128]). Il en est de même dans certains états d'insuffisance surrénale où l'on note une absence de l'effet hyperglycémique de l'adrénaline, effet qui reparaît si on donne de la vitamine C (Choremis [36]). Kasahara et Nishizava [122] remarquent que 20 mg. de vitamine C ajoutés à 18 d'adrénaline donnent une élévation de tension artérielle plus marquée que si l'on additionne les effets obtenus par ces deux produits administrés séparément.

Par ailleurs, on sait que les milieux acides tendent à renforcer le pouvoir de l'adrénaline (Mac Carrisson et Abderhalden cités par Zondek [228] dont une injection d'acide intra-veineuse augmente 5 à 6 fois l'action (Kreitschmer [228]). Or, la vitamine C possède une fonction acide (acide ascorbique) et ceci nous permet de comprendre pourquoi elle tend à activer l'adrénaline, alors que la vitamine A anti-acidosique (Lecoq, Chauchard et Mazoue [133]) s'oppose aux effets adrénaliniques.

Si l'on rapproche ce rôle de la fonction acide de la vitamine C sur l'adrénaline des faits observés par Zondek [228], qui permirent à cet auteur d'écrire que « le pH du sang inhibe ou neutralise les hormones et que les hormones circu-

lantes dans le sang sont inactives », tout semble se passer comme si, dans le domaine de l'activité adrénalinique, l'adrénaline circulant dans le sang était inactive parce qu'elle se trouve dans un milieu carencé en vitamine C défavorable à son activité. Parvenue au contraire au niveau des organes auxquels elle est destinée, l'adrénaline acquiert son activité parce qu'elle se trouve alors dans un climat propre à l'extériorisation de cette activité, du fait de sa plus grande richesse en vitamine C.

Ainsi, alors que le taux sanguin est de 1 p. 1.000 mg., les taux des formations sympathiques sont échelonnées de 0,23 mg./gr. à 1.25 mg./gr., soit 200 à 1.000 fois plus élevé. (Giroud [74]).

Cette synergie acquiert un effet maximum lorsqu'une cellule est pourvue d'une quantité suffisante de l'autre facteur (Joyet-Lavergne [118]). Certaines spécialités pharmaceutiques modernes basées sur cette synergie, présentent un ascorbate d'adrénaline plus actif que l'adrénaline seule et de plus, actif par voie buccale car la vitamine C protège l'adrénaline de son oxydation au cours du transit digestif.

La vitamine C sensibilise donc les organes à l'action de l'adrénaline. Ils seront d'autant plus sensibles que leur richesse en vitamine C sera plus élevée, et l'adrénaline sera plus active au niveau des organes riches en vitamine C.

Ainsi, au niveau de la balance neuro-végétative, la vitamine C se comporte encore comme une ergone progestative.

*
**

Si nous récapitulons le rôle de la vitamine C à tous les échelons du tableau de Bonafos et Garès, elle apparaît à tous les niveaux comme favorisant le climat progestatif antagoniste du climat folliculinique. Si telle est bien l'action de la vitamine C, nous devons observer au niveau du récepteur endométrial qui pour nous représente en quelque sorte le miroir de l'activité biologique de la femme, des effets différents sous l'influence d'un apport de vitamine C ou de carence C, démontrant un pouvoir progestatif de l'acide ascorbique.

Les expériences effectuées dans ce domaine que nous avons pu recueillir semblent bien confirmer cette prévision.

VI. — *AU NIVEAU DU RECEPTEUR ENDOMETRIAL.*

LES EFFETS DE CARENCE.

Rappelons les aménorrhées et les ménorragies qui témoignent bien d'une insuffisance du Corps Jaune. Du reste les succès thérapeutiques ont été remportés par divers auteurs dans ce domaine, comme nous l'avions signalé précédemment.

En poussant considérablement l'imprégnation folliculinique de l'organisme chez l'animal, Lévy-Solal et Minkowski [134] ont obtenu un infarctus utérin qu'ils rattachent à une carence C.

LES EFFETS DE L'APPORT.

La vitamine C s'est montrée douée d'un pouvoir progestatif indéniable sur la muqueuse de l'endomètre.

Israel et Meranze [114] expérimentent sur des lapins, souris et rates adultes, infantiles ou castrées. Trois lots d'animaux sont constitués. Lot A, recevant uniquement de la folliculine pendant 7 jours. Lot B, recevant au bout de ces 7 jours de la vitamine C pendant 5 jours. Lot C enfin, recevant après la folliculine de la progestérone pendant 5 jours. Les doses étaient variables selon l'espèce animale traitée.

— souris : Foll. 0,00035 mg. ; Prog. 0,25 mg. ; Vit. C 50 mg.
— rates : Foll. 0,0007 mg. ; Prog. 0,50 mg. ; Vit. C 100 mg.
— lapines : Foll. 0,005 mg. ; Prog. 2 mg. ; Vit. C 500 mg.

Les auteurs obtiennent avec les injections de Vitamine C, les résultats suivants :

— une augmentation du poids de l'utérus, moins importante toutefois que celle obtenue chez les animaux traités par la progestérone.

rates : lot A 2 gr. 2 ; lot C 5,7 gr. ; lot B 3,2 gr.
lapins : lot A 2,8 gr. ; lot C 4,7 gr. ; lot B 4,2 gr.

— des images histologiques de type progestatif, nettes, mais moins intenses que celles fournies par la progestérone.

Korenchewsky et Hali. [126], étudiant les effets des injections de vitamine C sur 31 rates, confirmèrent ces résultats. Ils notèrent même une augmentation de l'effet progestatif de la vitamine C sous l'influence d'un apport supplémentaire de vitamine B.

En conclusion, la vitamine C apparaît bien douée, tout comme la progestérone, de propriétés progestatives sur un endomètre préalablement sensibilisé par la folliculine. Elle se comporte au niveau du système neuro-végétatif, comme au niveau de toutes les glandes endocrines, ou au niveau du récepteur endométrial lui-même, partout en *ergone progestative*.

*
**

Ce chapitre qui met en évidence les relations qui existent entre la vitamine C et le système neuro-endocrinien, aboutit à donner l'idée que la vitamine C renforce l'activité des organes progestatifs et inhibe celle des organes du climat opposé. En poussant ce raisonnement à l'extrême, on pour-

rait avoir finalement l'impression que dans certains cas la vitamine C pourrait devenir nuisible à la gestation.

En effet, nous avons vu que le climat progestatif idéal ne s'accommodait ni d'un excès d'activité corticale ou lutéale, ni d'une carence totale d'activité folliculinique ou thyroïdienne. Si la vitamine C était ainsi capable de créer une hyperactivité des organes de maintien de la grossesse et d'inhiber par ailleurs totalement les organes du climat folliculinique, elle risquerait alors finalement de se comporter en ergone abortive. Mais la vitamine C est aussi incapable de créer l'hyperactivité progestative qu'elle n'est capable d'entraîner une inhibition totale des activités folliculino-thyroïdienne.

Elle ne peut créer l'hyperactivité progestative.

En étudiant les lois de la charge tissulaire des organes en vitamine C, nous avons eu l'occasion de voir que chaque organe possède un taux vitaminique de fixation qu'il ne saurait dépasser. Ce taux est optimum pour un fonctionnement optimum de l'organe. Ainsi, la teneur en vitamine C du Cortex des animaux non-carençables est toujours la même et chez les espèces carençables un apport convenable de vitamine C peut rendre le taux du Cortex égal à celui de la Cortico-Surrénale des non-carençables, mais en aucun cas ne peut y devenir supérieur (Giroud et Ratsimamanga [83]). Un apport de vitamine C réalisera donc tout au plus, la fonction optima de la glande, c'est-à-dire réalisera une activité physiologique idéale de cet organe. Tout apport supplémentaire, une fois la charge effectuée, se trouve éliminée par les urines principalement.

La vitamine C, incapable de surcharger un organe, est donc dans l'impossibilité d'engendrer une hyperactivité fonctionnelle de cet organe.

Elle ne peut causer l'inhibition totale des organes du climat folliculinique.

Non seulement la vitamine C n'entraîne pas cette inhibition, mais elle apparaît indispensable à leurs activités.

S'il existe comme nous l'avons vu un antagonisme hormono-vitaminique qui fait qu'un excès de vitamine C peut s'opposer aux actions déterminées d'ordinaire par la folliculine ou la thyroxine, cet antagonisme n'est toutefois pas absolu. Il est fonction avant tout des doses administrées. Le Corps Thyroïde, comme le Follicule, a besoin de vitamine C pour assurer son bon fonctionnement ; la thyroxine, comme la folliculine réclame la présence de vitamine C pour être vraiment utile dans l'organisme.

La vitamine C ne bloque pas, en effet, la secrétion thyroïdienne comme le ferait un thio-urée par exemple. Elle tend simplement à normaliser sa production et à empêcher les effets toxiques de la thyroxine. Dans la carence C, la thyroïde finit bien par souffrir, car n'ayant plus le frein vitaminique C, la glande tend à s'épuiser et à l'autopsie d'un cobaye mort de scorbut, on trouve une atrophie du Corps Thyroïde (Lomba [138]).

On a vu que la secrétion de folliculine réclamait une faible quantité de vitamine C (Glick et Biskind [94], Mosonyi [150]). Cette quantité de vitamine, si minime soit-elle, est nécessaire au bon fonctionnement du follicule. La carence, en effet, va entraîner une hyperplasie kystique du follicule, tendant ainsi à évoluer vers la dégénérescence (Giedosz et Rychlik [72]). A côté des fonctions d'antagonisme, il est possible de relever certaines fonctions de synergie entre Folliculine et Vitamine C.

La vitamine C entraîne par exemple une accélération de la formation du tissu fibreux dont la prolifération a été déclanchée par des injections de folliculine (Moricard et Simart [149]). Bonnin [18] a vu les effets du stilboestrol augmenter sous l'influence de la vitamine C, chez des femmes ménauposées. Or, nous avons vu par les dosages de la vitamine C dans l'ovaire de ces femmes, leur faible taux vitaminique (Ley [135]).

Cette synergie entre Folliculine-Vitamine C apparaît encore dans une expérience que nous avons pratiquée sur la lapine.

Une lapine fut ovariectomisée et un fragment de corne utérine prélevé comme témoin. L'animal reçut 2 gr. de vitamine C intra-veineuse par jour pendant 7 jours (solution à 0,50 gr. par ampoule de 5 cc. (Laroscorbine forte). Après sacrifice de l'animal au septième jour, une augmentation du volume des cornes utérines fut notée, mais l'examen histologique ne montre pas d'images de dentelle utérine, ni même d'ébauche.

Alors qu'avec des doses beaucoup plus faibles (2,50 gr.) Israel et Meranze [114] obtenaient sur un endomètre sensibilisé par la folliculine des images progestatives, nous n'avons obtenu aucun résultat avec 14 gr. de vitamine C sur un endomètre non sensibilisé.

La vitamine C paraît donc dans tous les cas assurer un rapport optimum entre les facteurs de maintien et d'interruption de grossesse, et il n'y a pas plus d'antagonisme absolu entre Vitamine C-Folliculine qu'il n'en existe entre Corps Jaune-Folliculine.

Il faut de la folliculine pour faire un Corps Jaune et cette folliculine est nécessaire à l'action efficace ultérieure de la progestérone. De même, il faut de la vitamine C pour fai-

re de la folliculine et cette folliculine est nécessaire à l'action ultérieure optima de la vitamine C, comme cette vitamine sera utile à la bonne activité folliculinique.

Une telle étude des rapports neuro-endocriniens apparaît incomplète du fait que diverses glandes endocrines telles que le Pancréas ou les Parathyroïdes ne sont pas envisagées. Nous avons volontairement omis de rapporter les renseignements que nous avons pu trouver sur les rapports entre la vitamine C et ces organes, du fait que leurs relations avec la fonction ovarienne et l'état de grossesse sont bien imprécises.

Mais il existe une glande endocrine de haute importance, non mentionnée sur le tableau de Bonafos et Garès, véritablement propre à l'organisme féminin gravide, c'est le Placenta. Neuweiler [167] montra l'un des premiers le rôle très particulier que joue la vitamine C dans cet organe.

VI. — *AU NIVEAU DU PLACENTA.*

1° *Tout comme les glandes progestatives,* le placenta est riche en vitamine C. Son taux n'est pas certes aussi élevé que ne l'est celui du Cortex Surrénal ou du Corps Jaune. Il se place entre 0,047 et 0,375 mg./gr. de glande fraîche (Neuveiller [167]), entre 0,047 et 0,210 mg./gr. pour Barnes [9]. En tout cas, il est nettement supérieur aux taux sanguins maternel et fœtal situés de part et d'autre de la barrière qu'il réalise (0,29 à 1,8 p. 1.000 chez la mère et 1,2 à 2,48 p. 1.000 chez le fœtus) (Barnes [9]). Javert et Standers [116] trouvent dans le sang maternel au moment de l'accouchement un taux de 0,30 p. 1.000, alors que dans le sang du cordon le taux est à 1,43 p. 1.000. Le placenta apparaît donc de 50 à 1.800 fois plus riche que le sang maternel et de 50 à 150 fois plus riche que le sang fœtal.

2° *Tout comme les glandes progestatives,* le placenta est soumis aux facteurs qui font varier le taux de vitamine C.

— L'apport de vitamine C entraîne une élévation du taux placentaire. Si l'on administre à la mère de l'acide ascorbique, on voit les taux sanguins maternel et fœtal s'élever, mais alors que le sang maternel reviendra rapidement à son taux initial, le sang fœtal reste élevé. Le placenta constitue ainsi une barrière sélective qui laisse passer la vitamine C de la mère à son fœtus, mais ne permet pas le passage du fœtus vers sa mère (Lund et Kimble [9], Barnes [9]). Ce fait est propre à la vitamine C.

— La carence appauvrit le placenta. Dans l'avortement palustre qui coexiste avec une carence C prononcée de l'organisme, Reniger et Aresheva [184] notent des déficits im-

portants au niveau du placenta, allant de 0,38 % à 0,98 % des taux habituels au printemps et jusqu'à 7,15 % en été.

3° *Tout comme les glandes progestatives*, le placenta a une activité hormogène paraissant en étroit rapport avec le taux de vitamine C. Les diverses recherches sur la localisation de cette vitamine dans le placenta (Tonutti et Plate [208], Neuveiller [168], Holzaepfell et Barnes [109]) aboutirent à démontrer la richesse toute particulière de la portion interne du syncitium des villosités. Or, cette région apparaît au point de vue physiologique d'une importance extrême, par les échanges entre mère et fœtus qui s'y trouvent et par la production des hormones placentaires.

Wislocki et Benett [226] localisent la formation de Progestérone et de Folliculine dans le syncitium des villosités, Burrows celle des Gonadotrophines. Ce que l'on sait de la présence habituelle de vitamine C dans une cellule au point de vue de la répercussion fonctionnelle, nous incite à mettre également en parallèle ici, la présence de vitamine C et la secrétion d'hormones placentaires. Vu le caractère essentiellement progestatif que possèdent ces hormones, la vitamine C paraît encore là être douée d'un pouvoir progestatif.

De reste dans les menaces d'avortement et dans les avortements spontanés, on note la plupart du temps un déficit vitaminique au niveau du placenta. Hosemann [110] compare les taux placentaires des femmes accouchées à terme avec les taux rencontrés au cours d'avortement spontanés.

— Chez 10 femmes normales : 0,036 à 0,065 mg./gr. de placenta.

— Avortement de 3 mois (6 cas) : 0,001 à 0,014.

— Avortement de 4 mois (1 cas) : 0,020.

— Avortement de 5 mois (2 cas) : 0,020 et 0,025.

Par contre, dans 6 cas d'avortements thérapeutiques à 2 mois, l'auteur trouve : 0,022 à 0,034 ; dans un avortement criminel de 3 mois : 0,034 ; dans un accouchement prématuré : 0,058.

Tous ces chiffres traduisent bien le déficit du placenta en vitamine C.

4° *A l'inverse des autres glandes progestatives*, et afin de sauvegarder la fonction progestative, le Placenta est capable de constituer des réserves en vitamine C. Son taux normal s'échelonne comme on l'a vu entre 0,047 et 0,375 mg./gr. Ces écarts ne se rencontrent jamais aussi marqués au niveau des autres glandes endocrines. Pour assurer les besoins du fœtus, le placenta peut donc admettre une surcharge vitaminique.

C'est dans cette glande, en effet, que le fœtus puise la vitamine C que son organisme réclame. Le sang veineux du

fœtus est du reste plus riche en vitamine C que le sang artériel (Ley [136]). Constituant une barrière sélective (Lund et Kimble [9], Barnes [9]), il empêchera ainsi le fœtus de souffrir de la carence vitaminique. Alors que le taux sanguin maternel décroît des 2/3 ou des 3/4 de sa valeur, le sang fœtal est encore très riche en vitamine C (Ingalls, Drappen et Teel [112]). On comprend que lorsque la fonction nutritive du placenta est encore peu développée, comme cela se passe au début de la grossesse, l'embryon sera plus rapidement sensible à une carence C que lorsque le placenta aura acquis un pouvoir nutritif supérieur.

La vitamine C, au niveau du placenta, contribue à assurer la fonction progestative de cet organe, non seulement en favorisant la production hormonale comme au niveau des autres glandes endocrines progestatives, mais encore en constituant dans cet organe les seules réserves possibles pour les besoins fœtaux.

Ainsi, par ses influences diverses sur le système Neuro-Endocrinien et sur le Placenta, la vitamine C se comporte comme une *ergone progestative*. Les influences exercées par les glandes endocrines sur le métabolisme de la vitamine C corroborent cette déduction. En effet, les glandes dites « progestatives » se comportent comme des protectrices de la vitamine C, alors que les glandes endocrines réputées « abortives », se comportent comme des destructives de la vitamine C.

*
**

ACTION DES ENDOCRINES « PROGESTATIVES »

a) *La Progestérone* protège la vitamine C et, en injections, permet le ralentissement du scorbut chez le cobaye (Bourne et Geoffroy [20]).

b) *L'Hormone Corticale* protège également cette vitamine, et prolonge les animaux scorbutiques en survie (40 jours au lieu de 28 jours) (Harris et Ray [100], Deotto [48], Galvao et Cardoso [67]). L'injection de cortine fait apparaître la vitamine C dans le foie et le cortex du rat (de Caro et Rovida [44]).

c) *L'Ante-Hypophyse* semble bien aussi protéger la vitamine C. Après hypophysectomie, la Cortico-Surrénale devient déficiente et sa teneur en vitamine C diminue (Leblond et Chamorro [132]).

d) *Les Centres Nerveux,* eux-mêmes, ont probablement aussi cette propriété. Si on réalise un blocage des centres végétatifs par certains agents pharmacodynamiques, on note une diminution de l'activité de la vitamine C (Torok et Neufeld [209]).

Cette propriété que toutes les endocrines progestatives possèdent, avait fait songer à certains auteurs que ces glandes pouvaient peut-être se trouver capables d'effectuer la synthèse de la vitamine C. En réalité, chez les espèces carençables, cette synthèse ne s'est pas trouvée confirmée par les travaux ultérieurs.

Au contraire, les hormones secrétées par les glandes endocrines dites « abortives » détruisent la vitamine C et tendent à carencer l'organisme.

*
**

ACTION DES ENDOCRINES « ABORTIVES »

a) *Folliculine,* en injections, fait baisser le taux de vitamine C (Mosonyi [150]). Lévy-Solal et Minkowski [134] remarquent que dans toutes les poussées d'hyperfolliculinie clinique, on note des signes de Scorbut fruste. Les mêmes auteurs ont rattaché l'infarctus utérin à une destruction locale accrue de vitamine C.

La folliculine du reste ne protège pas les ovaires contre les lésions scorbutiques. Au contraire, elle aggrave la dégénérescence folliculaire (Giedosz et Rychlik [72]).

Au niveau du cortex surrénal, la folliculine détermine des effets nocifs sur les cellules les moins riches en vitamine C, donc carençables les premières : celles de la zone réticulée. (Kimeldorf et Soderwall [124]).

b) *La Thyroxine* est un important facteur de destruction de vitamine C. Mouriquand et Michel, dès 1920, remarquèrent que les préparations thyroïdiennes aggravaient le scorbut. Avec Sanyas [161], ces auteurs créent avec 25 mg. d'extrait thyroïdien par jour des lésions scorbutiques chez le cobaye. Zylberberg [229] fait également apparaître le scorbut du cobaye avec des injections de thyroxine. On voit du reste le taux de vitamine C diminuer dans les divers organes d'une façon plus ou moins marquée selon l'organe considéré (Nespor [166]), notamment dans le Cortex Surrénal, le Foie et le Rein (Plaut et Bulow [86], Sure et Tehes [57]). L'hyperthyroïdie augmente en effet considérablement les besoins en vitamine C (Guggisberg [97], Thaddea et Runne [206]). Lorsque l'on inhibe la secrétion thyroïdienne par administration de vitamine A, on voit la consommation de vitamine C diminuer (Mosonyi et Rigo [153], Winderbauer [224]).

Ces faits semblent démontrer que les glandes endocrines, qui bénéficient de la présence de vitamine C, assurent la protection de cette vitamine, alors que celles qui pâtissent d'un excès de C, la détruisent. En poussant un tel raisonnement à l'extrême, il serait possible de dire, compte tenu du rôle

progestatif exercé par la vitamine C, que les glandes endocrines sont dites progestatives ou abortives suivant qu'elles protègent ou détruisent la vitamine C, ergone progestative.

De plus, il nous paraît possible de voir dans l'intervention d'une ergone comme la vitamine C, un des facteurs qui jouent pour assurer les inter-relations hormonales.

*
**

ROLE DE LA VITAMINE « C » DANS LES INTER-RELATIONS HORMONAÍRES

La clinique et le laboratoire ont montré la réalité de telles inter-relations hormonales, parfois même contradictoires. On sait, par exemple, que la folliculine se comporte comme une antagoniste du Corps Jaune et du Cortex Surrénal, et comme une synergique de la glande Thyroïde.

Ces actions peuvent trouver une explication dans le fait que la folliculine est un agent de scorbut. En détruisant la vitamine C, le follicule prive le Corps Jaune et le Cortex d'une ergone indispensable à leur pleine activité physiologique. Au contraire, elle libère le Corps Thyroïde d'un antagoniste.

Le même raisonnement peut être tenu pour la thyroxine, agent de scorbut, antagoniste du Corps Jaune et du Cortex au même titre que la folliculine, et renforçant l'action de la folliculine en lui créant un climat de subcarence C favorable à son activité.

Inversement, le Cortex Surrénal intervient comme un antagoniste de la folliculine et de la thyroxine, et comme un synergique du Corps Jaune, parce qu'il protège la vitamine C indispensable à l'activité de celui-ci et freinatrice de celles-là. La même façon de penser permet d'interpréter les relations qui existent entre Corps Jaune et Cortex Surrénal d'une part, Corps Jaune et folliculine-thyroxine d'autre part. Le Corps Jaune étant, en effet, un protecteur de la vitamine C.

Dans un autre ordre de faits, il serait permis de voir dans l'action exercée par le Corps Jaune et le Cortex Surrénal sur la vitamine C, l'une des raisons qui fait que le Corps Jaune peut suppléer le Cortex chez l'animal surrénalectomisé, et que le Cortex peut suppléer le Corps Jaune chez la femelle gravide et ovariectomisée.

— La surrénalectomie entraîne la mort chez l'animal. Un apport de vitamine C corrige divers troubles métaboliques et permet une certaine survie. Le Corps Jaune, protecteur de vitamine C, assure la survie de la même façon.

— La castration chez la lapine gravide entraîne l'avortement, au même titre que le scorbut l'entraîne chez le cobaye. Cortine et vitamine C sont capables d'éviter l'avortement et donnent tous les deux des images progestatives sur l'endomètre. Le Cortex semble tenir sa fonction de suppléance de sa fonction de protection de la vitamine C.

Disons tout de suite que nous ne méconnaissons pas la part d'exagération que possède un tel raisonnement. Il est bien évident, en effet, que lorsque l'on fait intervenir une hormone on n'agit pas uniquement sur une vitamine, mais en réalité sur une multitude d'ergones. Nous ne doutons pas de la valeur de ces multiples interventions dans l'équilibre ergonal. En raisonnant de la sorte arbitrairement sur la vitamine C, nous n'avons voulu qu'objectiver l'un des multiples rouages qui assure l'action d'une hormone et peut l'expliquer.

C'est d'ailleurs dans cette intervention poly-ergonale que l'on doit trouver l'explication de la dualité d'action des hormones tout comme certains phénomènes tels que le mécanisme d'auto-régulation d'équilibre de l'organisme.

1° *AUTO-REGULATION AU COURS DU CYCLE ŒSTRAL.*

Les perpétuelles variations d'équilibre auxquelles Fiolle faisait allusion, se montrent d'une façon plus particulièrement évidente chez la femme, qui, durant toute sa vie génitale, va sans cesse osciller entre les climats folliculinique et progestatif, avec deux mécanismes régulateurs principaux : l'ovulation et la menstruation.

Nous avons vu comment on pouvait schématiquement envisager ces deux climats. Mais le passage d'un climat à l'autre ne semble pas être explicable par l'unique action de la vitamine C. En effet :

— dans le climat folliculinique, l'activité des glandes endocrines entraîne une carence C qui favorise l'état de vagotonie, propice à une suractivité de ces mêmes endocrines. La carence fonctionnelle en vitamine C n'a que tendance à s'accroître et à réaliser ainsi un véritable cercle vicieux vagotonique qui aboutirait tout au plus à l'infarctus utérin de Lévy-Solal ou à la pseudo-menstruation de Soskins, mais en aucun cas ne pourrait faire passer l'organisme en climat progestatif.

— De même, dans le climat progestatif, l'activité des organes progestatifs, protégeant la vitamine C, favorise l'état de sympathicotonie qui renforce encore l'activité de ces mêmes organes. Un autre cercle vicieux, sympathicotonique cette fois, tendrait à s'installer en réalisant tout au plus un

état de pseudo-grossesse, mais ne permettant pas le passage en climat folliculinique.

Par contre, ce changement de climat peut être interprété si l'on fait appel à une autre ergone. Nous pourrions prendre n'importe quelle ergone dont les mécanismes d'action sont connus, mais nous préférerons choisir une ergone de même nature que la vitamine C, la vitamine « A » par exemple.

Pour la commodité d'exposition de ces inter-relations ergonales, nous admettrons que tout l'équilibre endocrinien se trouve sous la dépendance des stimulines hypophysaires et que celles-ci sont elles-mêmes soumises à l'action régulatrice supérieure du système neuro-végétatif, avec ses deux centres de commande, le diencéphale et le ganglion sympathique cervical supérieur (Moricard). La balance Vague-Sympathique figurera donc arbitrairement pour nous la balance de commande des climats.

Ces deux vitamines se comportent comme deux antagonistes au niveau du système neuro-végétatif.

— La vitamine C, acidogène, sensibilisant le sympathique à l'action de l'adrénaline et se comportant comme sympathicomimétique.

— La vitamine A, anti-acidosique (Lecoq, Chauchard et Mazoué [133]) contre la sensibilisation du sympathique à l'action de l'adrénaline (de Vissher [49]), propice au vague.

Si bien que l'on peut admettre que l'équilibre Vague-Sympathique se confond avec l'équilibre vitaminique A/C.

L'étude du rôle de la vitamine A dans l'organisme justifierait en lui-même un travail spécial. Notre camarade Geisen [69] dans sa thèse, nous en présente certains aspects. Nous ne rappellerons du métabolisme de la vitamine A que deux notions indispensables à la compréhension du sujet :

— l'existence de réserves de vitamine A, principalement au niveau du foie, ce qui ne peut se trouver pour la vitamine C.

— le caractère constant de la vitaminémie A, assuré par le jeu des deux glandes endocrines qui constituent ce que nous avons appelé la balance des métabolismes.

D'une part la Thyroïde, qui assure les réserves de vitamine A en transformant le carotène en vitamine A (*Ocana*, Gley, Schneider et Widmann [69]), tout en faisant baisser la vitaminémie (Giedosz, Unto, Anderson [69]).

D'autre part le Cortex Surrénal, qu élève la vitaminémie en puisant dans les réserves (*Malmejac*, Chevalier et Chorron [140]).

Ceci étant admis, voyons comment on pourrait interpréter les faits qui se passent au cours du cycle œstral, par exemple.

Période Folliculinique.

A ce stade, la balance neuro-végétative est en vagotonie. Le follicule est stimulé et produit son hormone. La folliculine détruit progressivement la vitamine C. Cette carence endogène accroît encore la vagotonie et la Thyroïde devient de plus en plus active. Elle détruit progressivement la vitamine A, ce qui aboutit à une carence A fonctionnelle. Dès que cette carence se manifeste, un mécanisme correcteur doit intervenir pour mettre en marche le jeu du Cortex afin de rétablir un taux normal. La carence A sensibilise alors le sympathique à l'action de l'adrénaline (DE VISSHER [49]), et l'impulsion est donnée au système sympathique qui favorise le développement du Corps Jaune et l'activité du Cortex. Nous sommes au stade progestatif.

Période Lutéinique.

L'état de sympathicotonie permet aux organes du climat progestatif d'assurer leur activité optima, ainsi qu'à la vitamine C de manifester ses propriétés progestatives.

Mais, au fur et à mesure que cette activité croît, la Corfico-Surrénale va lancer dans le sang la vitamine A qu'elle mobilise des réserves. Cette augmentation du taux fonctionnel de vitamine A tend à diminuer l'activité de l'adrénaline et à donner la suprématie au parasympathique. L'équilibre est de nouveau rompu en faveur du climat folliculinique cette fois. Du reste, on sait que pendant toute la période lutéinique, la production d'œstrogènes avait continué à exister.

Période prémenstruelle.

La production de folliculine se trouve encore exagérée du fait de la tendance vagotonique du système neuro-végétatif et du fait également que le Corps Jaune antagoniste est mort. La carence C s'accuse (stigmates de scorbut prémenstruel), l'hyperthyroïde est manifeste (poussée de goître prémenstruelle) et une nouvelle carence A apparaît, qui sensibilise encore le sympathique à l'action de l'adrénaline. Le climat folliculinique prémenstruel se trouve donc rompu.

En résumé, lors du premier renversement de l'équilibre folliculinique, le climat progestatif a pu être réalisé grâce à l'apparition d'une néo-formation glandulaire, le Corps Jaune, dont la secrétion neutralisa pendant un instant la folliculine.

Lors du deuxième renversement de l'équilibre folliculinique, c'est l'emonctoire utérin qui assure la chasse de l'excès de folliculine.

2° *LE PROBLEME DE L'AVORTEMENT SCORBUTIQUE.*

La conception que nous venons d'exposer relative aux inter-relations hormonovitaminiques nous permet maintenant d'aborder deux problèmes délicats, soulevés par l'avortement scorbutique et l'avitamino-résistance de la grossesse.

Tous les auteurs qui se sont occupés de l'avortement scorbutique, et que nous avons cités précédemment, ont remarqué un certain nombre de faits, car, si la carence C est capable d'entraîner l'avortement, cet accident se produit toutefois dans des conditions spéciales.

a) Si l'animal est mis en carence dans la première partie de la gestation (avant le 25e-30e jour), il y a avortement. Au contraire, dans la deuxième partie de la grossesse (après le 30e-35e jour), on ne constate plus l'avortement, ni même de scorbut.

b) Quel que soit le jour où débute la carence, entre le 2e et le 25e jour, l'avortement se produit toujours aux mêmes dates environ, entre le 25e et le 30e jour, par conséquent pas avant le 25e jour et pas après le 30e jour.

Si bien que tous les auteurs sont d'accord pour dire qu'il existe :

Une *Avitamino-résistance* gravidique débutant après le 30e jour.

Une période d'*avortement scorbutique,* située entre le 25e et le 30e jour.

Lorsque l'animal est mis en carence au 19e jour ou au 25e jour, on conçoit que 6 jours après, les effets de la carence survenant, l'animal puisse peut-être avorter, entre les dates fixées. Mais ce raisonnement ne peut s'appliquer aux animaux mis en carence le 2e jour, par exemple, et qui devraient avorter le 8e jour. De même, on ne comprend pas pourquoi l'animal carencé le 35e jour n'avorte pas le 41e jour. Il faut donc admettre qu'au facteur de carence se surajoute d'autres influences, qui créent une résistance à l'avortement avant le 25e jour, une avitamino-résistance générale après le 30e jour, enfin une sensibilité à l'avortement entre le 25e et le 30e jour.

Il nous est peut-être possible d'expliquer de tels phénomènes en analysant les facteurs d'équilibre endocriniens de la gestation. Tous les auteurs qui ont abordé l'étude de l'endocrinologie de la gestation, semblent bien être d'accord pour décrire deux phases endocriniennes différentes dans la gestation de la femme, du cobaye et de divers autres ani-

maux. Période initiale d'activité Hypophysaire dominante, période ultérieure d'activité placentaire dominante. Nous portons schématiquement dans un tableau d'ensemble les importances relatives des activités endocriniennes contribuant à différencier ces deux phases successives.

H.gonadale	++	H.gonadale :	0
C. J.	+++	C. J. :	0
C. S.	+++	C. S. :	+
F.	+	F. :	de plus en plus
C. T.	+	C. T. :	de plus en plus
Post H. inhibée par C. J.		Post H. inhibée par Placenta	
Placenta :	0	Placenta	+++

Expliquer le problème de l'avortement scorbutique, c'est tenter d'interpréter :

1° Pourquoi le Scorbut est un facteur d'avortement ;

2° Pourquoi le Scorbut cause uniquement l'avortement entre le 25e et le 30e jour de la gestation ;

3° Pourquoi il y a avitamino-résistance après le 30e jour.

Premier point : Le Scorbut est un facteur d'avortement.

Après ce que nous avons vu du retentissement de la carence C sur les diverses glandes endocrines, tout se passe comme si le scorbut entraînait l'avortement en créant un climat défavorable hyperabortif. En effet, le scorbut crée :

— l'hyper-activité folliculinique, facteur d'avortement (Courrier) ;

— l'hyper-activité thyroïdienne, nocive pour la grossesse (Courrier) ;

— la libération de la Post-Hypophyse, qui augmente le pouvoir abortif de la folliculine ;

— la disparition du Corps Jaune, réalisant l'avortement lutéino-prive de Fraenkel ;

— la déficience du Cortex Surrénal, facteur de maintien de grossesse et de survie de l'animal ;

— la tendance Vagotonique de l'organisme, facteur principal de l'avortement de Ashner.

A tous les étages de notre tableau neuro-endocrinien, la carence C crée autant de facteurs d'avortement.

Deuxième point : L'avortement se produit entre le 25e-30e jour.

Si le Scorbut peut causer l'avortement, il semble bien que son action soit indirecte, et que la carence vitaminique seule ne puisse fournir les raisons d'une telle date de l'accident. On sait que le Scorbut n'entraîne des lésions qu'au

bout d'une certaine période, dite « phase de tolérance », estimée à 6 jours.

Dans la première partie de la gestation, les facteurs conditionnant ainsi la résistance à l'avortement, mais non au scorbut, ne peuvent être ni le placenta, non encore assez actif, ni sa secrétion folliculinique ou la secrétion thyroïdienne qui sont des facteurs d'aggravation. Les facteurs de protection semblent donc être l'Hypophyse, le Corps Jaune et le Cortex Surrénal, tous les trois hyperactifs du fait de la grossesse, mais de valeur inégale dans cette protection, comme nous le verrons.

Dans la seconde période, les facteurs conditionnant l'avitaminorésistance ne seront certainement pas le Corps Thyroïde, ni la secrétion folliculinique placentaire. Ce ne peut être également le Corps Jaune, ou l'Hypophyse dont l'activité progestative est éteinte, pas plus que le Cortex Surrénal en régression. Ce ne peut être que le Placenta. On conçoit, en effet, qu'il puisse protéger le fœtus et la mère de l'avitaminose du fait de ses hautes propriétés progestatives.

Le Placenta est le seul organe qui possède des réserves de vitamine C. Le fœtus y puisera pour ses besoins. D'autre part, l'organe se trouve en pleine activité stéroïde et la progestérone élaborée est un facteur antiscorbutique pour la mère, protégeant les charges de vitamine C des divers tissus maternels. Il permet donc à l'organisme de contrecarrer les effets de la carence.

Troisième point : L'avortement se produit entre le 25e-30e jour.

Il semble que l'avortement se produise au moment du passage de la phase hypophysaire à la phase placentaire, qui se sont révélées être théoriquement deux phases de protection.

Nous pourrions l'expliquer par le fait que la carence C entraîne la disparition prématurée de l'activité hypophysaire en même temps qu'elle détermine des altérations placentaires, empêchant cet organe de prendre le « relais ».

En effet, on remarque que dans la première partie de la gestation, dite période hypophysaire, la protection est assurée par l'activité gonadotrophique de l'Ante-hypophyse, et les activités du Corps Jaune gravidique, Cortex Surrénal associées. Dans la seconde partie, encore faiblement par le Cortex, mais principalement par le Placenta, qui, par ses secrétions, supplée à la fois le Corps Jaune et l'Hypophyse (stéroïdes placentaires et gonadotrophines). Si l'avortement semble se produire au moment du changement d'équilibre endocrinien, deux hypothèses sont possibles :

— ou bien il y a disparition prématurée des activités protectrices du stade Hypophysaire,

— ou bien il y a déficience des activités protectrices du stade placentaire.

PREMIÈRE HYPOTHÈSE. L'analyse des trois facteurs protecteur de la période Hypophysaire nous conduit à écarter le Corps Jaune et le Cortex des raisons déterminant la date de l'avortement.

Le Corps Jaune. Bien que très précocement atteint dans la carence, il ne paraît pas être le facteur déterminant la date de l'avortement, puisque la castration pratiquée chez le cobaye deux jours après la fécondation, n'empêche ni la nidation, ni la bonne évolution de la gestation.

Le Cortex Surrénal. Il tend à devenir de plus en plus actif dans la première partie de la gestation, et la carence l'atteindra rapidement. Sa déficience joue un rôle certain dans l'avortement mais ne paraît pas permettre d'en fixer la date. En effet, il existe un rapport déterminé entre la déficience corticale et la durée de la carence qui devrait se retrouver entre les dates de mise en carence et d'avortement, ce qui ne s'observe pas.

L'Hypophyse semble être le facteur de protection le plus important. Elle est sensible à la carence C, mais nous avons vu qu'elle paraissait être plus stable (GIROUD) et plus résistante notamment que la Cortico-Surrénale. On peut concevoir que la carence réduira le temps d'activité de cette glande. Or, normalement, l'activité gonadale de l'Hypophyse semble être limitée dans le temps. Chez le cobaye, elle durerait jusque vers le 36e-40e jour (PENCHARZ et LYONS [41]). La carence ne peut donc que la réduire encore.

Cette hypothèse est d'autant plus à retenir que WEISS [192] a démontré l'existence au niveau de l'Hypophyse du cobaye en état de gestation, d'un remaniement cellulaire se produisant précisément le 25e jour (augmentation importante des cellules éosinophiles dites de grossesse, vasodilatation de l'endothélium). Si l'on se rappelle que dans la carence les cellules éosinophiles s'atrophient (GIROUD et DESCLAUX [77]), on pourrait penser que la carence C tend à s'opposer à ce phénomène d'hyperactivité physiologique, faisant ainsi disparaître prématurément l'activité progestative de l'hypophyse.

Mais ici doit être évoquée l'interprétation que les auteurs donnent à ces modifications histologiques de l'hypophyse gravide. Les cellules de grossesse et la turgescence de l'endothélium seraient des réactions de défense hypophysaire aux protéines placentaires (WEISS [192], ROUSSY [192]). Si bien que, si l'on admet l'action inhibitrice de la carence C

sur l'hyperplasie éosinophile de l'Hypophyse, on peut penser que la carence C inhibe aussi les facteurs de cette hyperplasie, c'est-à-dire les facteurs placentaires. La carence C retentit sur l'Hypophyse dans la mesure où elle retentit sur le Placenta.

SECONDE HYPOTHÈSE. L'insuffisance des facteurs de protection qui doivent assurer le relai

Nous ne reprendrons pas la discussion du rôle du Cortex Surrénal et nous nous attacherons à envisager comment se comporte le Placenta.

Normalement, le Placenta se constitue des réserves en vitamine C afin de protéger le fœtus et de subvenir à l'élaboration de ses hormones, tout au moins si l'on admet à ce sujet les hypothèses de WISLOCKI, BENNETT, BARNES.

Au cours de la carence, le placenta ne pourra plus se constituer de réserves et sa secrétion hormonale en sera altérée. Si l'on admet pour le Placenta, comme GIROUD l'a admis pour Corps Jaune et Cortex, que la teneur en vitamine C peut orienter la secrétion hormonale (une surcharge en vitamine C favorisant la production de stéroïdes à activité progestative et la carence celle de stéroïdes à activité œstrogénique), la carence C entraînera une hypersecrétion de folliculine placentaire, au détriment des fonctions progestatives. Par ailleurs, le placenta jouant le même rôle que l'hypophyse dans la secrétion des prolans, on peut admettre que la carence inhibera leur production placentaire, tout comme elle inhibe la production hypophysaire (GIEDOSZ).

Il y a tout à la fois disparition de la fonction progestative au profit de la fonction folliculinique, et disparition des activités prolanémiques, ce qui traduit bien une déficience protéinique, d'où peut-être l'absence de réaction hypophysaire précédemment signalée et la perte de l'activité hypophysaire.

En résumé, l'avortement scorbutique peut être considéré comme conditionné par une disparition prématurée de l'activité hypophysaire combinée à une incapacité du placenta à assurer ses fonctions de suppléances, lutéales et hypophysaires.

L'accident est bien conditionné par un retentissement placentaire et non par un retentissement fœtal. La carence entraîne bien des lésions précoces du fœtus pour FINDLAY, à l'époque où la faculté éventuelle de synthèse par l'organisme fœtal n'est pas possible du fait de l'absence de surrénales chez l'embryon et de leur insignifiance fonctionnelle chez le fœtus jeune. Mais la mort du fœtus sous l'influence de l'avitaminose n'entre pas en ligne de compte dans l'avor-

lement, si l'on se souvient que la grossesse peut évoluer même sans fœtus, comme le montrent les expériences de dissociation fœto-placentaire de Courrier. Au contraire, le fœtus intervient certainement pour une part dans l'avitaminorésistance fœtale de la deuxième partie de la grossesse, grâce son pouvoir de synthèse de la vitamine C (Rohmer), mais il ne semble pas que la mère puisse en bénéficier comme le voulait Rohmer si l'on admet avec Barnes que le placenta constitue une barrière infranchissable dans le sens fœtus-mère en ce qui concerne la vitamine C.

L'interprétation des phénomènes observés au cours de la gestation du cobaye carencé que nous venons de donner, apparaît bien relative, du fait même que nous nous sommes appuyés sur certaines propositions très vraisemblables, mais cependant nullement empreintes de rigoureuse exactitude scientifique.

En effet, si l'on connaît les renversements endocriniens qui surviennent au cours de la grossesse, on ne possède aucun renseignement exact sur la valeur de chaque activité endocrinienne. Dans la grossesse, il existe une hyperactivité générale de toutes les glandes endocrines avec prédominance des progestatives pendant la première partie de la gestation, du placenta dans la deuxième partie. Nous ne méconnaissons pas le caractère schématique de cette description.

De même, nous avons admis pour le placenta que la vitamine C avait une influence sur la secrétion hormonale, par analogie avec ce qui se passe au niveau de l'ovaire ou du Corps Jaune, alors que la fonction hormonale placentaire fait encore l'objet de discussions à l'heure actuelle.

Enfin, nous n'avons envisagé que le retentissement endocrinien de la carence C. Or, l'équilibre progestatif comme le retentissement de la carence, dépasse largement le cadre endocrinien pour s'étendre à tout l'équilibre neuro-ergonal. Nous savons que la grossesse détermine des variations importantes aussi bien dans l'équilibre neuro-végétatif que dans l'équilibre ergonal. Ces variations jouent certainement pour contribuer à favoriser les climats de résistance à l'avortement, d'avitamino-résistance, et de sensibilité à l'avortement.

Prenons par exemple le rôle du métabolisme de la vitamine A dans l'organisme gravide. Curtis [69] et Balfour [69] ont étudié les variations de la vitamine A au cours de la gestation et ils ont montré que les besoins en vitamine A étaient satisfaits par l'alimentation pendant la première partie de la grossesse, alors que dans la seconde partie l'augmentation des besoins tend à créer une carence par excès d'utilisation. Compte tenu du rôle que le rapport A/C pré-

sente avec l'équilibre Neuro-Végétatif, nous pouvons envisager les répercussions du déséquilibre A/C sur la gestation. Il se trouve être lors de la carence C, maximum durant la première partie de la gestation et minimum pendant la deuxième partie. Autrement dit, la présence de A dans la première phase aggrave l'effet de carence, alors que dans la seconde phase l'utilisation accrue de A minimise le déséquilibre et réduit ainsi son effet néfaste sur la gestation. On sait par exemple que l'on supporte mieux un régime déséquilibré en protéines et glucides qu'un régime carencé en protéines seulement.

Le métabolisme de la vitamine A dans la première partie de la gestation tend donc à favoriser l'avortement scorbutique et, dans la deuxième partie, serait plutôt protecteur des effets de carence.

De telles considérations tendraient à nous éloigner du cadre de notre travail sur la vitamine C, aussi ne donnerons-nous pas d'autres exemples que la vitamine A. Pourtant, l'étude d'autres métabolismes s'avérerait tout aussi intéressante et significative, celui de la vitamine B1 ou de la vitamine B2 dont on connaît les relations avec le scorbut notamment.

Si nous avons jugé bon d'évoquer cette interprétation pathogénique de l'avortement scorbutique sans en méconnaître la relativité, c'est qu'elle permet d'entraîner certaines déductions pratiques.

1° Le fait que la carence C détermine un avortement à date fixe pourrait peut-être expliquer certains avortements spontanés qui se produisent chez la femme, à une certaine époque de la gestation. Par exemple, les cas d'avortement qui surviennent au troisième mois. Chez ces femmes, lorsque l'on ne trouve aucune malformation utérine, il n'est pas interdit de penser à une éventuelle intervention de la carence C latente. Tel semble être le cas de la malade dont nous rapportons plus loin l'observation (obs. n° 4) et qui, sous l'influence d'un traitement par la vitamine C, a vu sa grossesse évoluer.

2° La notion d'une avitamino-résistance au cours de la deuxième partie de la gestation, pourrait peut-être expliquer le retentissement de chacune des phases de la grossesse sur l'évolution de processus morbides divers.

C'est ainsi que pourrait s'expliquer le double fait que la tuberculose est aggravée par une grossesse débutante, alors qu'elle tend à se stabiliser lorsque la gestation est plus

avancée. On sait, en effet, que si la tuberculose, facteur de carence C, est aggravée par une carence C, elle peut, au contraire, être améliorée par un apport de C. Dans la première partie de la grossesse, la sensibilité au scorbut fera pâtir la tuberculose, alors que dans la deuxième partie, l'avitamino-résistance créera un freinage évolutif à l'infection bacillaire.

Les multiples relations que présente la vitamine C avec les autres éléments de l'équilibre neuro-ergonal de la femme et qui nous ont permis de considérer la vitamine C comme une « ergone progestative », nous permettent maintenant de songer combien importante doit être la place de la vitamine C dans l'arsenal thérapeutique mis à la disposition des gynécologues et obstétriciens. C'est à cette étude que nous allons nous attacher dans notre prochain chapitre.

CHAPITRE QUATRIEME

Applications Thérapeutiques de l'Ergone Progestative « C »

La conception d'ergone progestative que nous avons essayé de dégager de l'étude théorique de la vitamine C, semble être étayée par les résultats enregistrés lors de l'utilisation thérapeutique de cette vitamine en clinique.

Nous ne nous attacherons pas à l'étude de ses applications gynécologiques. Nous avons eu l'occasion de voir ses possibilités d'action dans les troubles menstruels. Il s'agit du reste le plus souvent de femme en état de carence fruste, car il est rare de nos jours d'avoir à traiter un Scorbut typique. Pourtant, nous avons eu l'occasion de rencontrer une femme scorbutique, qui a présenté cliniquement les mêmes phénomènes génitaux que ceux signalés expérimentalement par Miura et Okabe.

*
**

OBSERVATION n° 1. — (Service de M. le Prof. Laffont, n° 230 bis.)

Mme L... M..., européenne, âgée de 37 ans, entre dans le Service le 8 décembre 1947, pour grossesse aux approches du terme.

Les antécédents sont extrêmement chargés. Outre les diverses maladies de l'enfance, on note R.A.A. et paludisme dans l'adolescence, toxicomanie ultérieurement. Les premières règles apparurent à 11 ans et demi et restèrent régulières et indolores. Déportée en Allemagne en 1942, elle fait progressivement un Scorbut clinique typique. La femme voit alors disparaître ses règles. Le scorbut s'aggrave et s'accompagne de complications osseseuses qui entraînent pour un traume insignifiant quatre fractures de côtes. En 1945, elle est évacuée en Pologne, où le Service de Santé allié la traite énergiquement avant de la rapatrier en France. En fin de traitement, alors qu'elle était toujours jusque-là restée amenorrhéique, elle voit réapparaître ses règles.

Mariée en 1946, elle devient enceinte en 1947 et actuellement la grossesse est normale, présentation céphalique. L'accouchement se fait normalement le 22 décembre 1947. L'enfant est du sexe masculin, en bon état apparent, pesant 2 kg 250.

Cette observation montre bien les effets génitaux du Scorbut et surtout la reversibilité de ces troubles sous l'influence du traitement vitaminique, ce qui a permis à la femme de retrouver ses règles et enfin de pouvoir être fécondée. Ce cas se superpose parfaitement aux cas expérimentaux et la rareté de telles observations nous a incité à en rapporter une.

Nous nous proposons surtout d'envisager les applications obstétricales de la vitamine C. Elles peuvent se grouper sous trois chapitres d'indications principales : stérilité, interruption de grossesse, états pathologiques de la gestation.

Nous ajouterons aux cas rapportés par divers auteurs dans ce domaine, notre contribution personnelle. Nous tenons, à ce sujet, à remercier M. le Docteur Bonafos pour les observations personnelles qu'il a eu l'extrême obligeance de nous confier.

Enfin, nous ne rapportons que des cas traités exclusivement par la vitamine C. Le cadre de notre travail ne nous permet pas, en effet, de faire appel aux cas nombreux où, en plus de la vitamine C thérapeutique principale, étaient administrées d'autres ergones, en vertu des conceptions des synergies interergonales.

I. — *VITAMINE C ET STERILITE.*

La carence C primitive ou secondaire ne manque pas d'intervenir pour une part non négligeable dans l'étiologie de la stérilité. Aussi, la vitamine C doit donc trouver une place importante dans la thérapeutique à côté des autres traitements spécifiques de la stérilité. Cotte [40] et Hersch-berg [104] nous le font remarquer et estiment qu'une telle thérapeutique ne peut présenter que des avantages. Dans la littérature médicale consultée, nous n'avons trouvé aucune observation de stérilité traitée exclusivement par la vitamine C et ceci s'explique par le fait que le scorbut typique est rare et que la vitamine C est rarement utilisée seule en thérapeutique. Pourtant, une telle thérapeutique s'est révélée capable, d'une façon fortuite, d'assurer certains succès et deux malades de Bonafos ont pu en bénéficier.

OBSERVATION n° 2. — (Non publiée, Dr Bonafos).

Mme S... S..., européenne, âgée de 25 ans, mariée depuis 2 ans, consulte pour stérilité primitive et troubles des règles. Réglée à 12 ans, elle a toujours présenté une insuffisance menstruelle faite de spaniomenorrhée, d'oligomenorrhée et d'hypomenorrhée. Les règles sont indolores, mais sont précédées d'un important syndrome prémenstruel. Le mariage a peu modifié l'allure de la menstruation. On ne relève dans les antécédents que quelques maladies infectieuses (rougeole, oreillons dans l'enfance et ictère infectieux plus tard).

A l'examen, index constitutionnel et pilosité de type viril, atro-

phie des grandes et des petites lèvres. Vagin normal, utérus subnormal antéfléchi. Sur la face antérieure des cuisses on note de petites ecchymoses. Les gingivorragies sont assez fréquentes. Tension à 14× 10. Dernières règles le 25 juillet 1948.

Le 1er août 1948, on demande une courbe de Palmer et, comme traitement d'attente, il est prescrit de la vitamine C per os pendant la période folliculinique et en intraveineuse pendant la période lutéinique.

Le 30 septembre 1948, la femme appelle à domicile. Elle se sent très bien, mais n'a pas eu ses règles à la date prévue. La courbe de Palmer, commencée le 2 août, montre une première phase avec petites oscillations entre 36°7 et 36°9 jusque vers le 10 août. On remarque alors un décalage net, la température passant à 37°2, 37°4 et se maintenant en plateau sans amorcer de chute prémenstruelle. La présomption de grossesse est confirmée par les signes cliniques locaux et généraux habituels. La femme est mise au repos et la vitamine C est continuée (Laroscorbine forte I.V. 1 gr. par jour).

Le 10 novembre 1948, la grossesse évolue normalement. On poursuit le traitement en remplaçant les intraveineuses par 2 ampoules de Frubiose 100 par jour.

Le 5 janvier 1949, une constipation gêne la femme et s'accompagne de ballonnement, aérogastrie. On réduit la Frubiose à l'ampoule par jour, et on donne 2 c. de vitamine B1/jour.

Le 16 avril 1949, grossesse normale, tête engagée, œdème mou des membres inférieurs. On associe à la Frubiose 4 c. de vitamine B1 et 4 c. de vitamine B2.

Le 17 mai 1949, accouchement normal d'un enfant du sexe masculin (Alain).

OBSERVATION n° 3. — (Non publiée, Dr Bonafos).

Mme L..., musulmane, âgée de 37 ans, mariée à 20 ans, consulte, le 14 mars 1949, pour stérilité primitive.

Réglée à 16 ans, menstruations peu abondantes avec syndrôme prémenstruel discret. Depuis son mariage, elle présente de temps en temps des aménorrhées de 2 à 3 mois. Parmi ses antécédents, on ne retrouve qu'une tendance très fréquente aux angines et une asthénie habituelle.

L'examen montre une pilosité de type viril, des seins très développés, de la bouffissure de la face au lever, ainsi que pyorrhée, gingivorragie et épistaxis. L'utérus semble un peu augmenté de volume, dur et fibreux, son col est petit, non ramolli. Une certaine adiposité gêne l'examen génital.

La maladie constitue sa courbe de Palmer, et prend 1 ampoule de Frubiose 100 par jour. Elle ne revient en consultation que le 20 juin 1949. Elle a remarqué que sous l'influence du traitement, ses règles étaient revenues normales, en débit et en durée. Mais elle présente à cette date un retard de règles de 15 jours environ. Il existe des signes de présomption de grossesse. On continue Frubiose 100, 2 ampoules par jour.

Le 27 juin 1949, la femme présente depuis la veille des coliques utérines et des pertes de sang. Elle rapporte avoir eu quelque cinq jours avant une très forte angine avec plus de 39° de température. Devant cette menace d'avortement, il est prescrit 3 amp. de Frubiose P 200 et 1 c. de Novestrine p. j..

Le 7 juillet, la grossesse évolue normalement.

II. — *VITAMINE C ET INTERRUPTIONS DE GROSSESSE.*

La vitamine C apparaît également être un bon adjuvant dans le traitement des menaces d'interruption de grossesse. Les facteurs susceptibles d'occasionner cet accident sont pour la plupart, comme nous l'avons vu, des facteurs de carence C. Aussi, y aura-t-il intérêt à associer au traitement spécifique et étiologique de la menace, l'acide ascorbique.

Mais dans les avortements d'origine endocrinienne plus ou moins nette, la vitamine C a pu être utilisée seule avec succès. Son domaine s'étend aussi bien à l'avortement habituel, à titre prophylactique, qu'à la menace d'avortement, à titre curatif ou encore qu'à l'accouchement prématuré.

1° AVORTEMENT HABITUEL.

Il semble que ce soit SCHMIDT, cité par LEY [136], qui, le premier, utilisa la vitamine C dans le traitement de l'avortement habituel, en l'associant à la progestérone.

En 1937, LEY [136] nous rapporte dix cas d'avortements habituels traités avec succès par la vitamine C seule. Nous rapportons dans un tableau d'ensemble ces observations.

Age	Accou. norm.	ABRT antér.	RESULTATS
19	0	2	A terme
35	0	2	Acc. 20 j. avant terme
27	0	5	Césarienne 14 j. après terme
24	0	2	Acc. 5 j. après terme
33	0	2	A terme
32	0	2	Césarienne 14 j. après terme
26	0	2	En cours 7e mois
30	1	5	A terme
23	0	2	En cours 5e mois
37	0	3	G. gemellaire en cours 9e mois

Les modalités du traitement étaient les suivantes : Dès que le dosage de vitamine C dans les urines traduisait une déficience vitaminique, administration prophylactique de 500 mg de vitamine C par jour, pendant 4 ou 5 jours, puis 50 mg pendant 3 jours environ, jusqu'à ce qu'un nouveau dosage traduise l'état de saturation vitaminique de l'organisme. Tous les quinze jours, on procède alors à un contrôle de cette charge vitaminique par test de Harris-Ray. Le traitement est repris lorsqu'une déficience réapparaît. LEY rapporte le cas d'une femme qui ne s'était pas fait suivre et qui avorta.

Nous rapportons une observation d'avortement périodique traité avec succès par la vitamine C.

OBSERVATION n° 4. — (Dr Bonafos).

Mme S... O..., européenne, âgée de 24 ans, mariée à 21 ans, consulte, le 4 novembre 1948, pour avortement à répétition. Première grossesse après 3 mois de mariage, avortement à 3 mois. Deuxième grossesse 10 mois plus tard, avortement à 3 mois. Dans les 2 cas, rétention placentaire ayant nécessité un curetage. Dans les antécédents, on retrouve une scarlatine grave de l'enfance. Les règles ont apparu à l'âge de 13 ans. Avant la puberté, la femme signale avoir eu très fréquemment des épistaxis et après la puberté ces épistaxis réapparaissaient lors des retards de règles (règles déviées). La folliculine prescrite par des médecins rétablit plusieurs fois le rythme normal des règles, en faisant disparaître les épistaxis prémenstruels. Enfin, depuis l'âge de 15 ans, elle prétend maigrir progressivement.

A l'examen, on note une exophtalmie et un tremblement, mais pas de goître ni de tachycardie. La voûte palatine est jaune-orangée, signe de caroténémie. Les ecchymoses spontanées sont fréquentes. Pilosité réduite, seins petits, sans aréoles. Les petites lèvres sont ébauchées, l'utérus est infantile, antéfléchi, le col petit, les ovaires scléro-kystiques.

L'examen du mari est normal, le sperme apte. La courbe de poids est inversée (54 kg 500 avant les règles, 50 kg après). La courbe de Palmer ne montre pas de décalage au 14e jour, au 24e jour survient un épistaxis qui dure jusqu'au 28e jour, date à laquelle les règles arrivent.

Le 15 janvier 1949, ces documents ayant été réunis, il est prescrit de la vitamine C à 0 gr. 50 par jour I.V. (Laroscorbine forte) pendant la période folliculinique et si la courbe venait à faire son décalage, 6 gr. 25 de vitamine C per os p. j. (Anamine 1/2 fl.) pendant 6 jours, puis 1 amp. de Frubiose p. j. (100 mg).

Le 16 juin 1949, sous l'influence du traitement, la femme a remarqué que la courbe a fait son décalage et les règles sont venues le 8 février. Mais depuis il y a amenorrhée. L'examen révèle une grossesse de 4 mois environ.

Le 12 juillet, la grossesse évolue normalement et la femme prend une ampoule de Frubiose 100 tous les 2 jours.

2° menaces d'avortement.

L'utilisation de la vitamine C dans les menaces d'avortement en tant que médication adjuvante précieuse est conseillée par Hertig et Livingstone [105], Ley [136], Hosemann [110], Korenchewsky et Hall [126].

Javert et Standers [116] l'emploient à la dose de 100 mg en association avec 5 mg de vitamine K.

Grossi [95] rapporte 39 cas de menace d'avortement traitée par la vitamine C. Dans 32 cas où le taux vitaminique sanguin n'était pas inférieur à 0,47 p. 1.000, il y eut succès. Mais dans 7 cas où le taux était inférieur à 0,23 p. 1.000, il y eut échec.

Nous avons recueilli diverses observations de menaces d'avortement traitées par vitamine C à fortes doses.

OBSERVATION n° 5. — (Personnelle. Service de M. le Professeur Laffont).

Mme M... F..., musulmane, âgée de 35 ans, 8e pare, entre dans le Service le 14 avril 1949 pour menace d'avortement (hémorragies).

Ses grossesses antérieures ont été menées à terme et les accouchements furent normaux. Aucune antécédent ne peut être mis en évidence.

L'examen montre un col utérin allongé, ramolli et un corps antéfléchi, gros comme à 3 mois environ, ce qui correspond bien à la date des dernières règles (début janvier). La grossesse avait jusque-là évoluée normalement, une certaine asthénie ayant toutefois toujours existé depuis le début de la gestation. Aucune étiologie de la menace d'avortement ne peut être mise en évidence.

La femme reçoit 5 c. à s. pro die d'Anamine (7 gr 50) pendant 8 jours. Dès le premier jour, les pertes commencent à diminuer d'importance. Le troisième jour, elles sont rduites à de simples traces et disparaissent complètement le sixième jour. Le traitement est encore poursuivi et la femme sort, sur sa demande, le 23 avril.

OBSERVATION n° 6. — (Dr Bonafos).

Mme G... A.-M..., européenne, âgée de 24 ans, consulte, le 16 mars 1949, pour retard de règles.

Réglée à l'âge de 15 ans, avec menstruations très irrégulières. La femme a eu une grossesse antérieure qui se termina par un avortement spontané à 5 mois et demi. Actuellement, retard de règles de 15 jours, qui fait penser à la consultante à une grossesse et comme elle craint pour la bonne évolution ultérieure de celle-ci, elle est venue voir un médecin.

Il s'agit d'une femme maigre, avec stigmates de virilisme diffus, polyptoses viscérales, uronéphrose droite. On ne trouve aucun antécédent important. La constipation est habituelle. Les dents ont été carriées très tôt et sont tombées. Le foie est douloureux. L'examen général montre un utérus qui semble légèrement augmenté de volume, une ovarite scléro-kystique et des lésions cervicales de métrite.

Il est prescrit Sulfarlem, vitamine B1 (2 c. p. j.) et Frubiose 100 (1 amp. p. j.).

Le 10 mai 1949, la femme appelle à domicile car, dans la nuit, des douleurs utérines et des pertes de sang ont apparu. L'utérus est indiscutablement gravide, contracté et l'orifice externe du col est entrouvert. Il est ordonné 1 amp. de Spasmalgine et 1 flacon d'Anamine par jour (12 gr. 50) pendant 2 jours, puis 3 amp. de Frubiose 100 p. j. pendant une semaine. La menace d'avortement disparaît et la grossesse continue à évoluer normalement.

Le 17 juin, une nouvelle menace survient, constituée par des douleurs de contractions utérines, mais sans pertes de sang. La malade est remise au même traitement, mais au lieu de Frubiose 100, on prescrit Frubiose P 200. Cette seconde menace disparaît comme la première. Le 4 juillet, la femme revient en consultation, continue son traitement, et rien n'est à signaler.

OBSERVATION n° 7. — (Personnelle. Service de M. le Professeur Laffont).

Mme B... F..., musulmane, âgée de 17 ans, entre dans le Service le 11 mai 1949 pour hémorragies génitales, laissant présumer un avortement.

Dans les antécédents obstétricaux, on note une grossesse antérieure normalement conduite à terme. Il est impossible de faire préciser les antécédents pathologiques en dehors du paludisme. La menace ne peut également avoir son étiologie élucidée. Les dernières règles datent de mi-janvier et les pertes sanguines commencèrent à apparaître le 6 mai. C'est devant leur répétition et leur abondance que la femme s'est décidée à consulter le médecin.

L'examen génital montre un utérus augmenté de volume de 3 mois et demi environ. Le doigtier ramène des pertes de sang importantes.

Il est prescrit 1 flacon d'Anamine par jour. Mais le lendemain, faute d'Anamine, on ne peut que donner 6 gr. de vitamine en combinant Frubiose P 200 (20 amp. p. j.) et Laroscorbine forte I.V. (2 gr. p. j.), et l'on poursuit ce traitement les jours suivants. Trois jours plus tard, la malade ne présente plus de pertes. On continue encore la thérapeutique mais la femme sort sur sa demande le 17 mai.

Nous rappelons que l'observation n° 3 présente également un cas de menace d'avortement enrayé par la vitamine C.

Mais à côté de ces succès thérapeutiques, il nous a été donné d'enregistrer certains échecs. Nous les rapportons, car en analysant ces observations nous verrons qu'en réalité ils ne peuvent être mis sur le compte d'une déficience de la vitaminothérapie C.

OBSERVATION n° 8. — (Personnelle. Service de M. le Professeur Laffont).

Mme Z..., musulmane, âgée de 22 ans, primigeste, entre dans le Service le 9 mai 1949, pour menace d'avortement.

Aucun antécédent pathologique ne peut être rapporté. La date des dernières règles ne peut même pas être précisée. Depuis un mois, la femme accuse avoir des pertes de sang. L'examen montre un utérus gravide de 4 mois et demi environ, avec col fermé.

On met la femme au traitement vitaminique exclusif. 1 flacon d'Anamine par jour, pendant 4 jours. Les hémorragies diminuent nettement et même la malade arrive à passer ses journées sans perdre, mais la nuit les hémorragies reprennent. On demande alors une bufo-réaction qui, le 13 mai, apparaît fortement douteuse. Cliniquement, il n'y a aucune douleur utérine, le col reste toujours fermé. L'état général est satisfaisant. On réduit la vitamine C à 1/2 flacon d'Anamine par jour et l'on redemande le 15 mai une nouvelle bufo-réaction qui est négative.

Tout traitement est arrêté. On ne note toujours pas de contraction utérine. Trois jours plus tard, le 18 mai, des douleurs abortives apparaissent et la femme expulse, à 22 heures, le fœtus suivi d'une partie du placenta. L'hémorragie, assez importante, oblige à pratiquer un curetage qui débarrasse l'utérus de quelques débris placentaires. Les suites sont normales et la femme sort en parfait état.

OBSERVATION n° 9. — (Personnelle. Service de M. le Professeur Laffont).

Mme S... M..., européenne, âgée de 22 ans, entre le 9 avril 1949 dans le Service pour menace d'avortement. Elle avait été suivie à la consultation d'obstétrique de la Maternité.

Parmi les antécédents personnels, signalons surtout une syphilis encore en activité (réactions serologiques fortement positives). D'un premier mari, cette femme a eu un enfant, actuellement en bonne santé (7 ans). Remariée une seconde fois, elle fait deux avortements successivement : l'un vraisemblablement provoqué, l'autre spontané de 1 mois et demi environ.

La grossesse actuelle est donc la quatrième. Habituellement bien réglée, la femme est en amenorrhée depuis le mois de novembre. Au mois de mars, elle voit apparaître des pertes de sang et se rend à la consultation d'obstétrique. L'examen montre un utérus gravide de 3 mois environ, donc nullement en rapport avec l'âge de la grossesse. Il n'y a pas de contractions utérines mais les pertes continuent,

distillantes. Une réaction de Brouha est demandée, qui se trouve positive le 7 avril 1949. La femme entre alors à l'hôpital deux jours plus tard.

Un traitement vitaminique est aussitôt mis en œuvre et la femme reçoit 1 flacon d'Anamine par jour, pendant 6 jours. Dès le deuxième jour de traitement, les pertes diminuent d'importance et au sixième jour sont réduites à de simples traces. On donne alors 1/2 flacon d'Anamine par jour. La femme reste les 16, 17 et 18 avril sans perdre, mais le 19 le sang revient abondamment, pendant quelques heures. On poursuit le même traitement en lui associant un traitement anti-syphilitique (Bismuth et Sulfarsénol). Le 20 avril, les pertes sont insignifiantes, noirâtres et la femme ne perd plus que quelques gouttes par jour. Le 22 avril, on ajoute au traitement 1 ampoule de Syncortyl 2 par jour pendant 3 jours. Le 23, il n'y a plus aucune perte et, le 24, la femme sort sur sa demande.

Ultérieurement, vers le 4 mai, la femme nous fait parvenir de ses nouvelles et se trouve très bien. Mais, le 10 mai, revient en consultation car les hémorragies ont repris. L'examen révèle un utérus qui ne semble pas avoir grossi depuis la première hospitalisation. Le 12 mai, une bufo-réaction est négative et on demande un Brouha. Le 19 mai, la réaction de Brouha étant négative, on pose le diagnostic d'œuf mort et la femme rentre à nouveau dans le Service le jour même. Le 21, on pratique un curetage pour évacuer l'utérus. Dans la soirée, on fait une injection de post-hypophyse pour arrêter le saignement.

Les suites ont été parfaitement normales. Un fragment placentaire envoyé au Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté, ne révéla aucune lésion anormale. (Examen n° 26.926 F.).

3° ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ.

Nous avons eu l'occasion d'administrer avec succès la vitamine C à une femme en menace d'accouchement prématuré.

OBSERVATION n° 10. — (Personnelle. Service de M. le Professeur LAFFONT).

Mme X... F..., musulmane, âgée de 18 ans, primigeste, entre dans le Service le 27 avril 1949, pour menace d'accouchement prématuré.

Les dernières règles remontent au 1er août 1948. Il n'est pas possible de faire préciser les antécédents pathologiques. Il semble que la malade ait eu de nombreux accès de paludisme. Pendant les deux premiers mois de sa grossesse, elle a été atteinte de vomissements fréquents. Les douleurs utérines se sont manifestées le 22 avril, sans raisons apparentes.

A l'examen, le col est en voie d'effacement, entrouvert. Le toucher est rendu difficile par un vaginisme important. La hauteur utérine est de 30 cm, présentation céphalique.

Le traitement sera strictement vitaminique, 20 cc de Vitascorbol I.V. (2 gr. de vitamine C), pendant 9 jours. Les douleurs disparaissent le quatrième jour du traitement et la femme sort, sur sa demande, le 6 mai 1949.

*
**

ANALYSE DES OBSERVATIONS

Il semble que l'interprétation de l'action de la vitamine C soit assez difficile à la lecture de ces observations. Elle

paraît avoir agi par un processus différent dans chaque cas.

Obs. n° 2. — Il s'agit d'une femme en déséquilibre polyendocrinien manifeste, ce qui est vraisemblablement responsable de la stérilité. On retrouve, en effet, les stigmates cliniques d'une hyperactivité folliculinique, d'une hypoactivité lutéale et d'une hyperactivité androgénique. En vertu de ce que l'on sait de l'action de la vitamine C contre l'hyperfolliculinémie (antagonisme), on conçoit que cette vitamine ait pu corriger le trouble préexistant. Tout aussi simple apparaît le mode d'action de la vitamine C contre l'insuffisance du Corps Jaune. Par contre, l'action correctrice de l'état d'hyperandrogénie paraît plus délicate à interpréter. Nous pourrions invoquer à cet effet l'antagonisme existant entre les androgènes et la vitamine C (Mosonyi [150]). Mais il semble qu'une autre explication puisse être donnée en s'appuyant sur une loi de biologie générale énoncée par M. le Professeur Tournade : « le trouble à compenser est l'excitant spécifique du mécanisme correcteur ». Dans le cas présent, le trouble à compenser paraît être essentiellement ovarien. Le Cortex Surrénal a essayé de compenser ce trouble, d'où l'hyperactivité androgénique en vue de lutter contre l'hyperfolliculinisme et l'hyperactivité corticale générale en vue de suppléer le Corps Jaune. Par un apport de vitamine C, on a probablement supprimé le dysfonctionnement initial ovarien et ainsi le calme fonctionnel du Cortex a pu s'établir ; enfin ,la vitamine C a pu permettre une meilleure synthèse des hormones corticales. En faisant disparaître la dysendocrinie, la vitamine C a fait disparaître la cause de la stérilité.

Obs. n° 3. — Deux actions différentes de la vitamine C sont ici à considérer : l'action sur la stérilité et l'action sur la menace d'avortement.

Premier point. La malade présente cliniquement une carence vitaminique C caractérisée par épistaxis, gingivorragies, retards de règles avec amenorrhée transitoire... Si l'on admet que la stérilité datant de 17 ans est en rapport étiologique avec cet état de carence, l'apport de vitamine C agissant comme facteur antiscorbutique semble avoir corrigé en premier lieu les troubles menstruels, et ultérieurement la stérilité.

Second point. Chez cette femme qui avait tant de difficultés pour être enceinte, un épisode infectieux vint se greffer sur la grossesse. Ce que nous savons du rôle de révélation scorbutique des infections nous permet d'estimer l'épisode infectieux comme facteur favorisant la menace d'avortement. Il est possible que, sous l'influence de fortes doses de vitamine C employées seules, la menace ait pu être en-

rayée. Toutefois, la folliculine fut ajoutée à faibles doses, en raison de l'idée qui avait découlée de notre expérience sur l'animal, que la vitamine C avait besoin de folliculine pour être vraiment progestative.

Obs. n° 4. — Elle représente un type d'avortement habituel du troisième mois traité par la vitamine C avec succès.

On sait que l'avortement habituel a donné lieu ,ces dernières années, à divers travaux et en particulier les élèves de notre Maître le Professeur Laffont, Bonafos et Garès, dès 1946, tendirent à établir qu'il était peut-être moins souvent le fait d'une insuffisance lutéinique que d'une insuffisance folliculinique. Ceci ne saurait trop surprendre, étant donné qu'il faut un bon follicule pour avoir ensuite un bon Corps Jaune, et qu'une intervention préalable de folliculine est nécessaire pour que la progestérone manifeste son activité progestative sur l'endomètre, ou son action spécifique sur l'acinus mammaire. Or, la vitamine C est nécessaire au bon développement du follicule et à une bonne activité de la folliculine comme nous l'avons vu précédemment. On peut donc admettre que l'apport de vitamine C dans les cas de carence est susceptible de corriger un trouble clinique (avortement ou stérilité) imputable à une hypofolliculinémie. C'est dans ce sens que nous interprétons l'observation n° 4.

En effet, la malade présentait un syndrôme d'allure scorbutique. Les épistaxis prépubertaires, les règles déviées, les amenorrhées transitoires, l'hyperthyroïdie, l'insuffisance lutéale, et les avortements à dates fixes peuvent être interprétés comme autant de manifestations scorbutiques. En corrigeant ce scorbut, la vitamine C a rétabli le climat favorable à l'activité physiologique normale de la folliculine.

Obs. n^{os} *5 et 7.* — Dans ces observations, l'interprétation du mode d'action de la vitamine C est rendue difficile par le fait qu'il a été impossible d'établir un bilan endocrinien chez ces deux malades. Toutefois, abstraction faite du retentissement endocrinien de l'pport vitaminique, il semble que la vitamine C ait pu intervenir grâce à ses propriétés anti-hémorragiques.

Beasse [11], dans sa thèse, étudia l'importance de telles propriétés, la vitamine C augmentant l'étanchéité des vaisseaux, le taux de sérine et la thrombocytopoïèse médullaire. Du reste, Boger et Schroder [16], dès 1934, utilisèrent les premiers la vitamine C contre les manifestations des diathèses hémorragiques. Le temps de saignement put être ramené de 6 heures à 20 minutes.

Pour les élèves du Professeur Laffont, Bonafos et Garès, les hémorragies génitales de la femme peuvent relever

d'une façon schématique de deux troubles principaux : l'un, excès de fragilité vasculaire surtout dû à une hyperactivité œstrogénique ; l'autre, excès de fluidité du sang, imputable principalement à une hyperactivité androgénique. Quel que soit le trouble mis en cause, la vitamine C peut donc s'opposer aux hémorragies d'origine œstrogénique par son pouvoir d'augmenter la résistance capillaire, et à celles d'origine androgénique par son action sur la coagulation. Chez nos malades, quel que soit l'origine du décollement prématuré de l'œuf, la vitamine C n'a donc pu qu'être hautement favorable.

Obs. n° 6. — Il semble encore s'agir là d'une dysharmonie endocrinienne où l'on retrouve une hyperactivité folliculinique (syndrome prémenstruel, ovarie scléro-kystique...) avec réaction surrénale (hyperactivité androgénique) et même blocage hypophysaire (syndrôme d'Albeaux-Frenet avec relâchement des fibres des muscles lisses entraînant la polyptose viscérale, l'uronéphrose, la constipation, etc...). D'autre part, l'insuffisance lutéale est également manifeste. C'est encore par un mécanisme correcteur analogue à celui signalé dans l'observation n° 2, que la vitamine C semble avoir eu son succès thérapeutique.

Obs. n° 10. — Cette observation mérite de nous arrêter un instant. Etant donné ce que nous savons des rapports existant entre la vitamine C et la gestation, il peut paraître difficile d'expliquer comment chez une femme, à l'approche du terme, la vitamine C a pu éviter l'expulsion prématurée de l'œuf. En effet, si nous connaissons bien l'avortement scorbutique, nous avons bien insisté sur le fait que celui-ci ne se produit plus après le 30e jour chez le cobaye et à ce propos nous avons rappelé que Mouriquand a démontré l'état d'avitaminorésistance créé par la grossesse dans sa seconde partie de son évolution. Il est donc difficile d'admettre que l'interruption de la grossesse soit imputable à une carence C et que la vitamine C ait permis d'éviter l'accident en comblant un déficit vitaminique.

Par contre, si l'on fait de la vitamine C une ergone progestative, c'est-à-dire une ergone capable d'intervenir dans le jeu des glandes endocrines pour freiner l'hyperactivité des organes susceptibles d'interrompre la gestation et renforcer l'activité des endocrines favorables au maintien de la gestation, il est alors possible d'entrevoir une explication des faits analogues à celui que rapporte notre observation. Que chez notre malade, l'interruption de grossesse fût imputable à une hyperactivité thyroïdienne, à une surcharge anormale en folliculine, à une intervention trop précoce de l'activité post-hypophysaire ou à une déficience surrénale

comme à une déficience placentaire, dans tous les cas, l'apport de vitamine C s'est montré favorable au maintien de la gestation.

Obs. nos 8 et 9. — A première vue, ces deux observations peuvent sembler devoir être portée au passif de la vitaminothérapie C. En effet, dans les deux cas, la vitamine C, malgré les doses massives administrées, a été incapable d'assurer le maintien de la gestation. Toutefois, si l'on approfondit davantage l'analyse de ces observations, on ne tarde pas à s'apercevoir que la vitamine C a fait, là encore, preuve d'une évidente action progestative.

Dans le premier cas (obs. n° 8), l'œuf était mort avant toute intervention thérapeutique. On ne pouvait donc demander à la vitamine C plus que n'importe quelle thérapeutique ne peut donner.

Dans le second cas (obs. n° 9), si l'œuf n'était pas mort lorsque la femme fut mise en traitement, il n'en était pas moins certainement très compromis (hémorragies datant de un mois, syphilis) et du reste la grossesse n'évolua pas cliniquement d'une façon très nette au cours du traitement. La double notion de vitalité compromise de l'œuf et de syphilis, facteur contre lequel la vitamine C ne peut rien, suffirait déjà à expliquer l'échec thérapeutique.

Pourtant, il ne nous semble pas qu'il y ait eu à proprement parler échec de l'activité vitaminique, car la vitamine C paraît avoir agi d'une manière qui eût été favorable à l'évolution de la gestation, si l'œuf avait été viable. Dans les deux cas, elle a arrêté les hémorragies, et elle a inhibé les contractions utérines. Elle a même donné l'impression de favoriser la rétention d'œuf mort. Ces deux derniers faits confrontés avec ce que nous savons de l'action exercée en pareil cas par la post-hypophyse, nous a suggéré l'idée d'un éventuel antagonisme entre vitamine C et Post-Hypophyse. Rappelons que si Parkes nous a montré que la post-hypophyse renforçait considérablement le pouvoir abortif de la folliculine, et si Knaus a démontré que la folliculine sensibilisait la fibre utérine à l'ocytocine, Hauch tira de ces synergies post-hypophyse/Folliculine, une intéressante déduction au point de vue de l'expulsion provoquée de l'œuf. La vitamine C semble intervenir sur le muscle utérin gravide pour inhiber la contraction musculaire en s'opposant à l'ocytocine, tout comme la progestérone en est capable.

Ceci semble être attesté non seulement par les faits que nous rapportons, mais aussi par les constatations de Chauchard [33] sur l'étude des chronaxies musculaires et par ce que nous savons de l'antagonisme Folliculine-Vitamine C et de la synergie Progestérone-Vitamine C.

SYNTHESE DU MODE D'ACTION DE LA VITAMINE C

Parvenu au terme de cette étude analytique des observations que nous avons rapportées, il semble que les effets favorables obtenus par la vitamine C dans le traitement des interruptions de grossesse puissent connaître trois mécanismes principaux.

1° *Action anti Scorbutique.* La carence C étant une cause d'avortement, la vitamine C, anti-scorbutique, évite l'avortement.

2° *Intervention correctrice des Dysendocrinies.* La dysendocrinie étant un facteur d'avortement, l'étude des interrelations hormono-vitaminiques que nous avons faite nous dispense de nous attarder sur ce point. La vitamine C tend à s'opposer aux facteurs d'interruption de grossesse et à favoriser les facteurs de maintien.

3° *Action anti-hémorragique.* Un décollement hémorragique interutéro-placentaire, de quelque origine qu'il soit, pouvant être un facteur d'avortement, la vitamine C, par ses propriétés anti-hémorragiques que nous avons rappelées, tend à s'opposer à ce mécanisme d'interruption de la gestation.

4° *Action anti-Ocytocique.* Par ses propriétés progestatives propres et son action sur le système neuro-endocrinien, la vitamine C, tout comme la progestérone, tend à inhiber l'apparition d'un climat favorable à l'action de l'ocytocine et à la contraction de la fibre lisse utérine.

En présence de telles propriétés, nous ne pouvons qu'accorder une large place à la vitaminothérapie C dans les traitements des menaces d'interruptions de la grossesse. Cependant, la vitamine C n'est pas une panacée à laquelle on puisse faire appel dans tous les cas de stérilité ou de menaces d'avortement. Une thérapeutique systématique comporterait un nombre important d'échecs, qui ne sont pas en réalité à porter au passif de la vitaminothérapie C.

Il existe, en effet, de nombreux cas de stérilité ou de menaces d'interruption de grossesse qui ne sauraient bénéficier de la seule thérapeutique C. Tels sont les cas où l'infécondité est due à une malformation génitale. Telle est encore l'éventualité où l'avortement est imputable à une défectuosité ovulaire primitve. A ce propos, Hertig et Livingstone [105] estiment que 60 % des avortements admettent une telle origine, Mason [143] même la voit réaliser dans 50 à 80 % des cas. Ce pourcentage peut surprendre le clinicien, mais doit être rapproché des constatations faites dans le domaine de la biologie comparée en ce qui concerne les œufs clairs, notamment, bien connus des aviculteurs. Il est évident qu'en pareille circonstance, un apport de vitamine C ne pourrait avoir un effet curateur.

De même, on ne saurait mettre au passif de la vitaminothérapie C les avortements qui relèvent de facteurs étiologiques déterminant une atteinte ovulaire contre laquelle la vitamine C est impuissante. Il en est ainsi de la Syphilis. Toutefois, ses traitements spécifiques étant des facteurs de carence C, c'est-à-dire des agents susceptibles de compromettre la gestation, l'apport de vitamine C peut dissiper une telle influence néfaste. Citons encore le facteur RH, où la vitamine C peut cependant être un intéressant agent thérapeutique, par ses propriétés désensibilisantes. Du reste, dans le Service de notre Maître le Professeur Laffont, notre ami le Dr Assus utilise ainsi la vitamine C avec des résultats variables qui feront l'objet d'une communication personnelle ultérieure.

Enfin, il est des cas où l'avortement paraissant indubitablement dû à une carence C, l'apport vitaminique s'avère pourtant incapable de rétablir le cours normal de la gestation. Il n'y a pourtant pas lieu de voir là un argument contre la valeur de la thérapeutique C, car nous savons que chez le scorbutique avancé il peut survenir un état de refus cellulaire. Il est donc des cas où l'heure de la vitaminothérapie est déjà passée, soit parce que la carence, trop avancée, est au stade irreversible (Mouriquand), soit parce que l'embryon a présenté des lésions mortelles. La preuve de la première éventualité se retrouve dans les observations rapportées par Grossi [95], les succès thérapeutiques étant variables selon l'état de carence (*p.* 99). La seconde éventualité ressort des expériences de Findlay [59] qui signale la fragilité toute particulière de l'embryon.

C'est-à-dire que si la vitamine C est bien une ergone progestative, elle demande toutefois à avoir son cadre d'utilisation précisé à chaque fois.

III. — *VITAMINE C ET ETATS PATHOLOGIQUES DE LA GESTATION.*

Nous n'envisagerons ici que les états pathologiques survenant du fait de la gestation, et non ceux qui peuvent coexister avec une grossesse, telles que infections ou intoxications diverses dans lesquelles nous avons vu l'heureuse influence d'un traitement par la vitamine C.

Si besoin était de souligner le rôle de la vitamine C dans les syndrômes infectieux qui peuvent survenir au cours d'une grossesse, nous pourrions rapporter entre autres une observation très significative que nous devons à la grande amabilité du Dr Bonafos et de son élève, R. Roche, notre ami.

OBSERVATION n° 11. — (Dr Bonafos et Dr Roche).

Mme N... C..., européenne, âgée de 24 ans, consulte le 18 août 1948 le Dr Roche, pour état fébrile apparu depuis quelques jours et grossesse associée.

On ne retrouve aucun antécédent pathologique digne d'intérêt. Parmi les antécédents obstétricaux, la femme a eu une première grossesse en 1945, normale. Une seconde grossesse s'est terminée en janvier 1948 par un avortement de 3 mois et demi. La grossesse actuelle est donc la troisième, de 7 mois et demi d'âge environ.

La température n'est pas très alarmante, et comme la radiographie montre une petite image pulmonaire ganglionnaire, il est prescrit du calcium. L'état ne s'améliorant nullement, malgré les sulfamides associés à la thérapeutique, la malade est adressée à l'hôpital le 24 août.

La courbe thermique oscille aux environs de 39°. De nombreux examens tentent de préciser la nature de ce syndrôme infectieux. Mais ils restent tous négatifs (Fonctions rénales, hépatiques, recherche d'hématozoaire, bilan pulmonaire, formule et numération globulaire sans réactions granulocytaire, examen de selles...). La malade reçoit 3.200.000 unités de Pénicilline en 10 jours, puis est mise au Calcium à fortes doses. La température baisse mais reste toujours oscillante aux environs de 37°5. Le 9 septembre, la femme sort sur sa demande.

Le 24 septembre, la femme entre en clinique d'accouchement, et fait demander le Dr Roche. La malade est dans un état très grave. La température est à 40° en plateau depuis plusieurs jours. Le faciès est altéré, les yeux cernés, les ailes du nez battantes. L'examen de l'abdomen montre, outre la grossesse de 8 mois, un cadre colique très météorisé avec tympanisme marqué. Le syndrôme infectieux apparaît donc sévère et s'accompagne de syncopes fréquentes. Le pronostic maternel est réservé et le pronostic fœtal l'est également, car la femme présente des douleurs d'accouchements. Le Dr Bonafos est appelé en consultation, demande un séro-diagnostic et met la malade au traitement vitaminique exclusif, à fortes doses de vitamine C (Anamine 2 flacons par jour, soit 25 gr.), 2 amp. de Syncotyl 2 sont associées, chaque jour, pour augmenter encore l'effet de la vitamine C. En quatre jours, on assiste à une disparition totale du syndrôme infectieux, ainsi du reste que de la menace d'accouchement prématuré. La femme quitte alors la clinique, la vitamine C est poursuivie à plus faible dose et la femme accouche à terme d'un enfant bien portant.

Il est à remarquer que le séro-diagnostic était négatif, mais que cliniquement la femme présentait bien un syndrôme infectieux d'origine intestinale avec tuphos marqué.

Cette observation montre à quel point le traitement vitaminique s'est montré efficace, en modifiant complètement en 4 jours le pronostic maternel et faisant régresser la menace d'accouchement prématuré.

Mais notre but n'est pas de montrer les avantages de la vitaminothérapie C dans ces états infectieux, qui ne sont dus au fait même de l'état de gestation de la femme. Nous voulons montrer les avantages que peut présenter une telle thérapeutique dans des états pathologiques nés du fait même de la grossesse. Les Vomissements, les Nephrites gravidiques, les Eclampsies, les Pyelonéphrites... entrent dans ce domaine.

1° VOMISSEMENTS DE LA GROSSESSE.

L'introduction de la vitamine C en thérapeutique contre les vomissements gravidiques semble être due à SCHMIDT [197] en 1936. A sa suite, les essais de GUGGISBERG [97], LEI [136], DICKER [50] furent très satisfaisants. En 1937, on rapportait dans la littérature médicale 50 cas traités par la vitamine C seule, avec 49 succès. Depuis, les cas se sont encore multipliés. Il est pourtant rare d'utiliser là aussi la vitamine C seule, car on connaît l'heureuse influence d'autres thérapeutiques, tels que Extrait Cortical, Vitamines B1, B2, B6, PP, Extraits hépatiques, Novocaïne... Cependant, les succès remportés par la vitamine C n'en sont pas moins indéniables.

Nous rapportons la belle observation de DOXIADÈS [52], où la vitamine C réussit alors que les autres traitements avaient échoué.

OBSERVATION n° 12. — (DOXIADÈS [52], publiée in Dtsche Med. Woch 1939.)

Mme E... S..., âgée de 33 ans, consulte, le 5 mars 1938, pour vertiges et vomissements survenant d'une grossesse de 1 mois environ.

Cette femme a eu une grossesse antérieure, il y a 3 ans, qui avait dû être interrompue en raison de vomissements incoercibles, après échec de toutes les thérapeutiques usuelles.

Il est alors prescrit 0 gr. 2 de vitamine C pro die qui entraîne une légère amélioration. Mais au bout de 5 jours, nouvelle aggravation. La dose est augmentée à 0,5 gr. par jour, puis 3 jours plus tard à 1 gr. L'état s'améliore dès le deuxième jour ; le 16 mars, on n'observe plus de troubles et le traitement se poursuit jusqu'au 25 mars. Accouchement normal.

Nous avons pu également assister à des succès chez des malades traitées par BONAFOS et ROCHE.

OBSERVATION n° 13. — (Dr BONAFOS et Dr ROCHE).

Mme K..., âgée de 23 ans, enceinte de 2 mois, consulte, en septembre 1948, pour vomissements gravidiques. Les vomissements ont apparu depuis le début de la grossesse et ont augmenté sans cesse de fréquence. L'état de la malade s'étant aggravé, la famille la fit transporter en Alger, et c'est là qu'elle consulte le Dr ROCHE. La femme est très amaigrie et les vomissements sont incoercibles depuis trois jours. L'examen traduit l'existence de gingivorragies. L'urée est à 0,65, les urines sont normales. Devant l'état grave, le Dr BONAFOS, appelé en consultation, prescrit Novocaïne 20 cc par jour et Vitascorbol 40 cc par jour (4 gr.). En trois jours, on assiste à l'arrêt des vomissements, l'urée sanguine tombe à 0,45. Dès le deuxième jour, la novocaïne est réduite à 10 cc et elle est suspendue lorsque les vomissements sont arrêtés. La vitamine C est continuée seule et tout va parfaitement bien jusqu'à l'accouchement qui est normal.

OBSERVATION n° 14. — (Dr ROCHE).

Mme S..., âgée de 24 ans, consulte, en novembre 1948, le Dr ROCHE pour vomissements gravidiques très importants au troisième mois de sa grossesse. L'état général est atteint, on note un amai-

grissement marqué, de la tachycardie. Il est alors prescrit 10 cc de Novocaïne par jour et 1 flacon d'Anamine par jour. En 5 jours, les vomissements disparaissent, la vitamine C est continuée seule à la dose de 0 gr. 50 par jour pendant 8 jours, et la grossesse évolue normalement jusqu'au terme.

Sans vouloir entrer dans une discussion pathogénique des vomissements gravidiques, nous ne ferons qu'attirer l'attention qu'en dehors de son pouvoir d'équilibre endocrinien progestatif, la vitamine C, pour une large part, agit également comme anti-histaminique. On sait, en effet, que Ellinger [55] rattache les vomissements de la grossesse à une surcharge excessive de l'organisme gravide en histamine. D'autre part, le pouvoir anti-histaminique du sérum de la femme enceinte augmente d'importance pendant les premières semaines de la gestation, devenant 1.000 fois plus actif que chez la femme normale vers la douzième semaine de la gestation (Werle [222]. Ceci expliquerait la fréquence des vomissements au début de la grossesse. Si l'on rapproche ces faits des propriétés anti-histaminiques que Smith [201] ou Ungar [213] ont attribuées à la vitamine C, on conçoit qu'une femme carencée en vitamine C ait un sérum à potentialités anti-histaminiques moins puissantes, et qu'un apport de vitamine C puisse renforcer ce pouvoir du sérum. C'est par un tel mécanisme d'action que nous estimons pouvoir expliquer les succès thérapeutiques rapportés.

2° ALBUMINURIE GRAVIDIQUE.

Parmi nos observations d'Albuminurie gravidique, nous ne rapporterons qu'une observation, car la vitamine C n'a pas été dans les autres cas utilisée seule.

OBSERVATION n° 15. — (Service de M. le Professeur Laffont). Mme B... G..., européenne, âgée de 23 ans, primigeste enceinte de 6 mois environ, est hospitalisée dans le Service pour albuminurie, le 4 juillet 1949.

La malade présente un important œdème des membres inférieurs, de type rénal. On note également un œdème de la face discret au lever. La tension artérielle est à 14×9. Albuminurie à 3 gr.

La femme se plaint de douleurs lombaires à irradiations abdominales. Il est prescrit 20 cc de sérum glucosé, 10 cc de gluconate de calcium, 2 amp. de vitamine B1 et 4 c. de vitamine B2 par jour.

Le 7 juillet, l'albuminerie est à 4 gr. 50, les œdèmes sont toujours importants et seules les douleurs ont un peu diminuées. Tout traitement est alors suspendu, et la femme reçoit uniquement 40 cc de Laroscorbine I.V. par jour (4 gr. de vitamine C). Le 9 juillet, les œdèmes ont disparu complètement, ainsi que les douleurs lombaires, et la femme se sentant en parfait état demande à sortir. On réussit, cependant, à la garder un jour de plus, ce qui permet de constater que le taux d'albumine est tombé à 2 gr. et que les œdèmes ne réapparaissent pas, même en dépit de la station debout, car la femme ne veut plus rester alitée. La malade sort le 11 juillet,

devant suivre chez elle un traitement à la vitamine C, 10 cc de Laroscorbine par jour, et revenir une fois par semaine à la consultation.

Là encore, nous ne voulons pas entrer dans les considérations pathogéniques de l'albuminurie gravidique. Cependant, nous attirerons l'attention sur une importante propriété de la vitamine C qui joue ici un rôle de premier ordre, la propriété diurétique.

Tislowitz [207] contribue à mettre en évidence ce pouvoir. La vitamine C modifie l'hydrophilie des tissus, occasionnant un déplacement des liquides vers le sang. Cette deshydratation des tissus semble être liée pour Ohata [207] à une augmentation de l'activité des hormones et des diastases. Il y aurait en plus action directe sur les vaisseaux du rein (Supniewski [207]). Tous ces facteurs contribuant à diminuer les liquides cellulaires et extra-cellulaires, favorisent la diurèse. La diminution des œdèmes et la désintoxication de l'organisme ne peuvent qu'en bénéficier.

3° Eclampsie.

Dans cet état d'auto-intoxication gravidique particulièrement grave, la vitamine C nous a paru donner de bons résultats thérapeutiques comme le témoigne l'observation suivante. Il est évident que la vitamine C n'a pas été employée seule, car devant l'extrême gravité de la maladie, il était interdit de pratiquer une thérapeutique d'expérience.

Observation n° 16. — (Service de M. le Professeur Laffont.)

Mme S..., T..., musulmane, âgée de 16 ans, entre, le 5 mai 1949, dans le Service pour grossesse de 8 mois et demi environ, en travail, et avec crises d'éclampsie. Un dosage d'albumine immédiatement pratiqué révèle 4 gr. 90. L'urée sanguine est à 0,20. La T.A. à 16×9.

La malade reçoit dans la journée, Sommifène (3 fois 5 cc), Sérum glucosé hypertonique (5 fois 20 cc), Novocaïne (5 fois 10 cc). On dresse une courbe des bruits du cœur fœtal en suivant la dilatation que l'on aide avec la spartéine (6 fois 10 cc). Les bruits du cœur devenant plus assourdis, il est pratiqué une incision du col et un forceps est placé pour extraire l'enfant, après une durée totale de travail de 8 heures. L'enfant est vivant, du sexe féminin, pesant 2 kg 500. On continue le traitement maternel, en administrant dans la journée du 6 mai, Sérum glucosé hypertonique (100 cc répartis en 5 fois), Sérum glucosé isotonique (2.500 cc en 3 fois), Novocaïne (300 cc en 3 fois I.V. et 30 cc en infiltration lombaire), et comme la température est à 38°5, Pénicilline (1 million d'unités dans la journée). Les urines sont très réduites (200 cc dans la journée), et l'état de la malade n'est nullement amélioré.

Le 7 mai, en plus de la pénicilline, on administre Sérum glucosé isotonique 1 litre 500, et 2 fois 20 cc de Vitascorbol (4 gr. de Vitamine C). La novocaïne est arrêtée. Les urines deviennent beaucoup plus abondantes (1.300 cc), le taux d'albumine est réduit à de simples traces, l'urée est à 0,50 et la femme est toujours dans un état comateux.

Le 8 mai, la même thérapeutique est poursuivie, et il est ajouté 200 cc de Sérum glucosé hypertonique. La malade sort de son coma vers 15 heures. La pénicilline est toujours poursuivie car la température est à 39°.

Le traitement est identique jusqu'au 12 mai, et comme l'état de santé de la femme est satisfaisant, tout traitement est arrêté. La femme sort, sur sa demande, le 14 mai 1949.

La vitamine C semble avoir agi d'une façon remarquable sur le syndrôme toxique, par ses propriétés antitoxiques et diurétiques, ainsi que par le jeu de sa régulation neuro-endocrinienne. On sait, en effet, que les conceptions pathogéniques de l'eclampsie reconnaissent une large part aux dysfonctionnements endocriniens.

Dans notre observation, on voit que les agents thérapeutiques sédatifs du système nerveux avaient agi sur le syndrôme convulsif, mais laissait évoluer le syndrôme toxique. La vitamine C nous a paru capable d'avoir ainsi un intérêt thérapeutique de tout premier plan dans la régression du syndrôme toxique.

4° PYELONÉPHRITES GRAVIDIQUES.

Elles sont le type même par excellence des infections gravidiques favorisées par l'état de gestation. La vitamine C présente un grand intérêt thérapeutique dans ces affections dues au colibacille.

OBSERVATION n° 17. — (Dr Bonafos et Dr Roche.)

Mme E..., européenne, âgée de 20 ans, primigeste, enceinte de 5 mois, consulte, le 12 septembre 1948, pour fatigue générale depuis 10 jours environ, courbatures généralisées à prédominance lombaire. La température est à 38°, tombant le soir à 37°5.

Les urines sont diminuées, troubles, s'accompagnant de chaleur à la miction. Les douleurs lombaires sont très vives à la palpation de la région. Par ailleurs, rien n'est à signaler, ainsi que dans ses antécédents. Le taux d'albumine est à 1 gr. et l'analyse d'urine révèle la présence de colibacilles.

La malade est mise au traitement : Pénicilline, Sulfamides et Anamine 2 flacons par jour (25 gr.). En 3 jours exactement, on assiste à une régression totale des douleurs, au retour d'urines normales. La grossesse continue à évoluer de façon normale jusqu'au terme.

OBSERVATION n° 18. — (Dr Roche.)

Mme S..., âgée de 23 ans, primigeste, enceinte de 3 mois, consulte, le 8 avril 1948, parce qu'elle a été prise très brusquement d'une vive douleur lombaire irradiant vers la fosse iliaque droite. La température est à 39°, les urines sont troubles, réduites à 300 cc par jour.

L'examen de la malade permet de mettre en évidence que la douleur de la région lombaire est nettement d'origine rénale. Le taux d'albumine est à 1 gr. 10 et les colibacilles sont décelés par l'examen bactériologique.

Le traitement appliqué comprend : Pénicilline, Sulfamides et Vi-

tascorbol (20 cc par jour). En trois jours, la douleur et l'état fébrile ont disparu, la diurèse s'est rétablie et l'albumine a disparu. La grossesse évolue ensuite normalement jusqu'au terme.

De tels résultats paraissent même spectaculaires. Il est possible de les interpréter comme la conséquence de l'action bienfaisante de la vitaminothérapie C. La vitamine C joue, en effet, en s'opposant au climat folliculinique habituellement favorable au développement du colibacille. L'état d'imprégnation folliculinique est capable de favoriser tout à la fois le développement du germe in vitro (Max Vallet [214]), ainsi que de créer un état particulier des voies urinaires propice au développement du colibacille (syndrôme urinaire folliculinique de Laffont). En détruisant le climat folliculinique, la vitamine C crée un état endocrinien inapte au colibacille. D'autre part, il n'est pas interdit de se demander si la vitamine C n'agit pas aussi en acidifiant les milieux urinaires, l'acdification étant un bon moyen de lutte contre le colibacille. Enfin, nous devons remarquer que, Pénicilline et Sulfamides sont habituellement inefficaces contre le colibacille, ont eu du fait de l'association avec la vitamine C une action efficace. Il n'est pas dans notre intention d'analyser ce phénomène. Cependant, nous rapprochons un autre phénomène analogue bien connu des cliniciens lors de la lutte contre le staphylocoque doré : alors que les sulfamides seules ne peuvent détruire ce germe, l'association d'iode permit à Legroux de rendre les sulfamides efficaces. Mais la vitamine C utilisée seule possède un pouvoir tout aussi remarquable.

La vitamine C présente donc de grands avantages thérapeutiques dans la lutte contre le colibacille, et contre l'infection pyelonéphritique. Il ne nous a pas été permis de rencontrer dans les Services de notre Maître le Professeur Laffont, de forme toxique de Pyelonéphrite, accompagnée d'un syndrôme hémorragique (Syndrôme de Frehiens-Holtz). Nous pensons que dans ces cas la vitamine C est tout particulièrement indiquée, et nous l'aurions utilisée à fortes doses.

*
**

Ainsi, dans les divers états pathologiques de la gestation, la vitamine C doit être considérée comme un agent thérapeutique de haute valeur, et peut, selon les cas, constituer une thérapeutique unique ou un précieux adjuvant dans d'autres traitements.

IV. — *LA POSOLOGIE.*

Si l'on compare les doses administrées par Bonafos, Roche ou nous-même dans les divers cas traités rapportés précédemment, à celles utilisées par les autres auteurs, on est frappé par la différence de méthode. Dans tous les cas, il a été employé des doses nettement supérieures. Ce point de vue demande justification.

On sait que l'action de la vitamine C peut être considérée comme résultant de deux mécanismes principaux, l'un dû aux propriétés antiscorbutiques de cette vitamine, l'autre aux propriétés pharmacodynamiques (Heubner [107]). Pour que la vitamine C puisse pleinement assurer ces activités, il y a intérêt à administrer de fortes doses de vitamine.

1° *Au point de vue des propriétés antiscorbutiques.*

Il semblerait pourtant, à première vue, que les doses minimes soient suffisantes. En effet, on se trouve le plus souvent en présence d'états de carence fruste, et le déficit vitaminique à combler est léger. Mais nous avons vu, d'une part, que les troubles génitaux de la carence C était les plus longs à réparer (Miura et Okabé [147]) et, d'autre part, que la charge optima des organes ne pouvait être obtenue qu'avec de fortes doses de vitamine C.

2° *Au point de vue des propriétés pharmacodynamiques.* L'intérêt des hautes doses peut être déduit des expériences de Comar [39] relatives au pouvoir anti-infectieux de cette vitamine. Cet auteur a montré que l'effet curateur est en fonction de la dose administrée, les faibles doses ayant une efficacité peu accusée, les fortes doses agissant de façon certaine. Or, ces fortes doses sont indiscutablement disproportionnées aux besoins inhérents à la carence du sujet. C'est ainsi que, pour obtenir l'effet anti-infectieux optimum, il faut administrer la vitamine C, à des doses de l'ordre de 8 gr. par jour, d'après Comar [39], et même encore plus élevée pour Bonafos.

Comme autre justification, nous pouvons donner le fait que la vitaminémie ou le test de charge de Harris-Ray donnent une idée fausse du besoin réel en vitamine du sujet à traiter. Si l'on admet avec Frommel-Beck et Mouriquand comme nous l'avons vu précédemment, qu'il n'existe pas de relations certaines entre la teneur tissulaire et la teneur sanguine, le seul dosage qui pourrait avoir une réelle valeur est le dosage tissulaire ; or, il est pratiquement impossible. Par ailleurs, l'absence de phénomènes d'intolérance à la vitamine C et d'accidents d'hypervitaminose C ne peuvent faire redouter au thérapeute l'emploi de haute dose de vitamine C. Enfin, nous avons vu que la vitamine C

ne pouvait avoir qu'une heureuse influence sur le climat progestatif, n'ayant pas plus tendance à créer l'hyperactivité des organes dits progestatifs, que l'hyperactivité des organes réputés abortifs, pourtant nécessaires à la bonne évolution de la gestation.

Les fortes doses de vitamine C sont donc utilisées afin de pouvoir assurer à l'organisme une charge rapide, optima de ses tissus et obtenir un effet certain des propriétés pharmarodynamiques de la vitamine C. La régression des troubles traduisant alors le succès d'une telle thérapeutique, la vitamine C est ensuite administrée à doses plus faibles, pour assurer l'entretien de la charge vitaminique des tissus.

CONCLUSIONS

L'étude de la vitamine C, faite sous l'angle particulier que nous avions choisi, appelle certaines conclusions au terme de notre travail. Il nous est possible de les formuler au triple point de vue biologique théorique, clinique et thérapeutique.

1° *Du point de vue théorique,* la vitamine C nous apparaît comme une ergone progestative par excellence. Sa PRÉSENCE crée le climat progestatif optima requis pour la bonne évolution d'une grossesse. Sa CARENCE entraîne un climat d'interruption de la gestation.

Cette action progestative se retrouve au niveau de chaque composant du système neuro-endocrinien de l'organisme féminin.

2° *Du point de vue clinique,* la carence en vitamine C est responsable de désordres plus ou moins importants des fonctions génitales féminines : chez la femme non gravide (stérilité et troubles de menstruations divers pouvant relever d'un déficit vitaminique C) comme chez la femme gravide (interruptions de grossesse).

Ces troubles relèvent bien rarement d'un Scorbut vrai, mais le plus souvent d'une carence fruste, latente ou d'une hypovitaminose secondaire.

3° *Du point de vue thérapeutique,* la vitamine C peut être utilisée avec succès dans divers troubles des fonctions génitales féminines.

En GYNÉCOLOGIE, dans les troubles de menstruation, certains cas de stérilité.

En OBSTÉTRIQUE, et c'est là principalement le point qui nous a particulièrement intéressé, cette vitamine peut constituer une thérapeutique de premier plan dans le traitement des menaces d'interruption de la grossesse et dans certains états pathologiques propres à l'état de gestation.

Dans nos observations rapportées, nous avons essayé de montrer que nos conceptions théoriques de l'action de la vitamine C pouvaient être confirmées.

Quant aux posologies, nous avons estimé qu'il y a nettement avantage à utiliser de fortes doses de vitamine C, afin de mieux lutter contre le déficit vitaminique et de permettre à cette vitamine d'exercer au maximum ses propriétés pharmacodynamiques. La vitaminothérapie C sera d'autant plus couronnée de succès que le traitement sera appliqué précocement, avant le stade de refus cellulaire ou l'établissement d'un état pathologique restant au-dessus des ressources thérapeutiques.

Nous ne méconnaissons pas, cependant, la part d'hypo-

thèses que nous avons soulevées dans notre travail, ainsi que les spéculations que nous avons été amené à faire, séduit par certains faits expérimentaux ou cliniques. Dans un domaine encore aussi confus qu'est le domaine biologique humain, de telles considérations pourraient peut-être paraître présomptueuses.

Notre but a été avant tout, non pas tellement de montrer les avantages thérapeutiques de la vitaminothérapie C, mais surtout de souligner comment une ergone pouvait agir dans l'organisme humain et quel pouvait être son rôle. Si nous avons ainsi isolé des autres ergones la vitamine C, c'est tout à fait arbitrairement.

Nous avons donc envisagé une ergone donnée, dans un domaine donné, mais nous n'avons jamais perdu de vue qu'en réalité dans tous les mécanismes d'actions envisagés, il existait une intrication très importante entre tous les facteurs ergonaux, manifestant entre eux leurs synergies ou leurs antagonismes, en vue d'assurer à l'organisme un état neuro-endocrino-vitaminique d'adaptation.

Il nous apparaît possible de pouvoir paraphraser Zondek, qui disait que « l'action d'une hormone n'est pas constante mais essentiellement variable en fonction du milieu », en appliquant cette remarque à la vitamine C :

« On peut dire que l'action de la vitamine C sera d'autant meilleure que l'état polyergonal ambiant crée un climat favorable à son action. »

La connaissance de telles notions conduit à une plus large utilisation de la thérapeutique ergonale et en particulier à une extension du champ d'action de la vitaminothérapie, déjà particulièrement fructueux et encore plein de promesses.

BIBLIOGRAPHIE

En raison du nombre des références citées au cours de ce travail, nous avons groupé certaines d'entre elles sous le nom de l'auteur de l'ouvrage dans lequel elles se trouvent consignées en bibliographie.

1. Abt, Farmer et Epstein. — *J. Pediatr.* 1936. t. 8. p. 1.
2. Alexander. — *Dtsche ; Tub. Bull.* Juillet 1940.
3. Anderson. — *Dissertation ;* Colombia University. N.Y. City 1929.
4. Anwandter. — Bul. Soc. Chil. de Obst. y Gyn. 1939. t. 5 p. 3.
5. Armand-Dellile et Mlle Urbain. — *C.R. Soc. Biol.* 1938. t. 127 p.522.
6. Arnaud et Mitrani. — *Bull. Sc. Méd. Passy* 1943. n° 19 p. 67.
7. Auffret et Tanguy. — Bull. Méd. A.O.F. 1948. n° 5 p. 77.
8. Barnejée. — *Nature.* 1944. 153 ; 526.
9. Barnes. — *Am. J. Obst. and Gyn.* 1947. 57 ; 645.
10. Baumann. — *Klin. Woch.* 1924. 40 ; 247.
11. Beasse. — *Thèse de Paris.* Année 1936. n° 843.
12. Bessessen. — *Am. J. Phys.* 1922. 63 ; 245.
13. Bessey et King. — *J. Biol. Chem.* 1933. 103 ; 687.
14. Beyer, Stutzman et Hafford. — *Surg. Gyn. Obst.* 1944. 79 ; 49.
15. Blanchard. — *C.R. Soc. Biol.* 1937. 126 ; 1.122.
16. Boger et Schroder. — *Munch. Med. Woch.* 1934. 81 ; 1.335.
17. Boltanski et Ruaud. — Soc. Méd. Hôp. Paris (séance du 12-10-1945).
18. Bonnin. — *N.Y. Med. J.* 1945. 45 ;895.
19. Bourne. — *Nature.* 1933. 131 ; 874.
20. Bourne et Geoffroy. — *Nature.* 1935. n° 1. p. 148.
21. Brœstrup. — *J. Nutrition.* 1938. 16 ; 363.
22. Bruno. — *Riv. Pat. e Clin. di Tub.* Juillet 1938.
23. Brown, Mahoney et Niedringhaus. — *J. Immunology.* 1945. 50 ; 161.
24. Burnett. — Suprarenal haemorrhage and pregnancy. *Lancet.* n° 6.494.

25. Burrows. — *Lancet.* 1947. p. 849.
26. Campos. — *Riv. Med. Rosario.* 1945. 35 ; 297.
27. Cardoso. — *C.R. Soc. Biol.* 1935. 119 ; 749.
28. Carrière, Morel et Gineste. — *Echo Méd. du Nord.* 1938. 9 ; 384.
29. Chalopin et Ratsimamanga. — *C.R. Soc. Biol.* 1944. 138 ; 120.
30. Champy et Coujard. — *Rev. Franç. Gynéc.* 1943. 6 ; 197. *Rev. Franç. Gynéc.* 1944. 8 ; 281.
31. Charpy. — *Presse Médicale.* 1947 (29 mars).
32. Charpy. — *Presse Médicale.* 1948. 39 ; 476.
33. Chauchard et Mazoué. — *C.R. Soc. Biol.* du 23-6-1945.
34. Chianello. — *Arch. Ital. di Chir.* 1929. t. 24.
35. Chiang E Chang et Thien Ho Lan. — *Ann. Rev. Tub.* Avril 1940.
36. Choremis. — *Am. Paediatr. Bas.* 1939. 154 ; 22.
37. Chuc Rogelio. — Fixation et élimination de la vitamine C. *Thèse Paris.* 1935. n° 727.
38. Clauber et Pratt. — Les régulations hormonales. Paris 1937.
39. Comar. — *Maroc Médical.* 1945. n° 256.
40. Cotte. — *Troubles fonctionnels de l'appareil génital féminin.* Paris. Masson et Cie, éd. 1931.
41. Courrier Robert. — *Endocrinologie de la gestation.* Paris. Masson et Cie. éd. 1945.
42. Dainow et Zimmet. — *C.R. Soc. Biol.* 1939. 130 ; 846.
43. De Caro. — *Zeits. fur Phys. und Chem.* 1934. 223 ; 229.
44. De Caro et Rovida. — *Bol. Soc. Ital. Biol. Sper.* 1937. 12 ; 607.
45. De Melo. — *Imprensa Med.* du 10-1-1943.
46. De Léonardis. — *Monit. Oste. Ginec.* Janvier 1940.
47. Demole et Ippen. — *C.R. Soc. Biol.* 1935. 135 ; 226.
48. Deotto. — *Z. Vitaminforsch.* 1933. 2 ; 182.
49. De Vissher. — *Acta Clinica Belgica.* 1946. 1 ; 419.
50. Dicker. — *Schw Med. Woch.* 1939. p. 74.
51. Doby et Weisinger. — *Zeits. Phys. Chem.* 1938. 255 ; 259.
52. Doxiadès. — *Dtsche. Med. Woch.* 1939. p. 217.
53. Ebbs, Tisdall et Scott. — *J. Nutrition.* 1941. 22 ; 515.
54. Elden. — *Proc. Soc. Biol.* 1934. 32 ; 515.
55. Ellinger. — *Science.* 1946. 104 ; 502.
56. Elmer, Giedosz et Scheps. — *C.R. Soc. Biol.* 1935. 120 ; 560.
57. Espin Joachim Vinas. — *Contribution à la connaissance de l'avitaminose C chez l'homme.* Paris. Malloine, éd. 1946.
58. Faulkner et Taylor. — *J. Clin. Invest.* 1938. 17 ; 69.
59. Findlay. — *J. Path. Bact.* 1921. 24 ; 175.

60. Fisbach et Terbruggen. — *Virschows Arch.* 1938. 301 ; 186.
61. Fischer et Œhme. — *Klin. Woch.* 1937. 16 ; 1.458.
62. Florkin. — *Biochimie humaine.* Paris. Malloine, éd. 1945.
63. Fontaine et Raffy. — *La vitamine B2.* Paris. Hermann, éd. 1940.
64. Frommel et Beck. — *Documentation Médicale.* Juillet 1948. (Archive de la Croix-Rouge Internationale de Genève).
65. Frommel, Goldferer et Piquet. — *Acta Pharm.* 1946. 2 ; 207.
66. Gaethgens et Wernes. — *Arch. fur Gynak.* 1937. 165 ; 63.
67. Galvao et Cardoso. — *C.R. Soc. Biol.* 1933. 115 ; 350.
68. Garès Robert. — Comm. au Congrès de la Soc. des Gyn. et Obst. de langue française. Paris, sept.-oct. 1947.
69. Geisen. — L'Hypervitaminose A dans les cancers génitaux de la femme. *Thèse Alger.* 1947-48.
70. Giedosz. — *C.R. Soc. Biol.* 1935. 120 ; 557.
71. Giedosz. — *C.R. Soc. Biol.* 1937. 126 ; 1.036.
72. Giedosz et Rychlich. — *C.R. Soc. Biol.* 1936. 123 ; 1.226.
73. Girard et Verain. — *Rev. Méd. Nancy* du 1er février 1942. p. 81.
74. Giroud. — *Répartition de la vitamine C dans l'organisme.* (Article dans livre de Ruzicka. - Voir réf. n° 196.)
75. Giroud, Cesa, Ratsimamanga et Rabinowicz. — *C.R. Soc. Biol.* 1936. 122 ; 899.
76. Giroud, Chuc, Ratsimamanga et Leblond. — *C.R. Soc. Biol.* 1935. 120 ; 330.
77. Giroud et Desclaux. — *C.R. Soc. Biol.* 1944. 138 ; 315.
78. Giroud et Leblond. — *Presse Médicale.* 1935. 43 ; 1.085.
79. Giroud, Leblond et Rabinowicz. — *C.R. Soc. Biol.* 1934. 115 ; 1.089.
80. Giroud, Leblond et Ratsimamanga. — *C.R. Soc. Biol.* 1935. 118 ; 1.311.
81. Giroud et Martinet. — *C.R. Soc. Biol.* 1941. 23 ; 456.
82. Giroud et Martinet. — *Ann. Endocrinol.* 1948. 9 ; 343.
83. Giroud et Ratsimamanga. — *C.R. Soc. Biol.* 1935. 120 ; 763.
84. Giroud et Ratsimamanga. — *C.R. Soc. Biol.* 1939. 131 ; 863.
85. Giroud et Ratsimamanga. — *Presse Médicale* du 1er mai 1940.
86. Giroud et Ratsimamanga. — *Acide Ascorbutique - Vitamine C.* Hermann et Cie, éd., Paris. 1942.

87. Giroud, Ratsimamanga, Leblond et Rabinowicz. — *Gyn. Obst.* 1937. 35 ; 424.
88. Giroud, Ratsimamanga et Rabinowicz. — *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1937. 19 ; 1.105.
89. Giroud, Ratsimamanga, Rabinowicz et Chalopin. — *C. R. Soc. Biol.* 1937. 124 ; 41.
90. Giroud et Santa. — *C.R. Soc. Biol.* 1939. 131 ; 1.176.
91. Giroud, Santa, Martinet et Bellon. — *C.R. Soc. Biol.* 1940. 134 ; 100.
92. Giroud, Santa, Martinet et Bellon. — *C.R. Soc. Biol.* 1940. 134 ; 441.
93. Glick et Biskind. — *J. Bioch. Med.* 1935. 113 ; 427.
94. Glick et Biskind. — *Science Press.* 1936. 84 ; 186.
95. Grossi. — *Folia Demogr. e Gynaec.* 1939. 36 ; 328.
96. Grotten et Beszonnoff. — *Ann. Inst. Pasteur.* 1936. 56 ; 412.
97. Guggisberg. — *Munch. Med. Woch.* 1937. p. 882.
98. Guillemin et Séguy. — Soc. Fr. de Gyn. (Séance du 20-12-1948.)
99. Harde Edna. — *C.R. Acad. Sciences.* 1934. 199 ; 618.
100. Harris et Ray. — *Bioch. J.* 1932. 26 ; 2.067.
101. Harris et Ray. — *Bioch. J.* 1933. 27 ; 2.011.
102. Heise et Martin. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.* 1936. 337 ; 35.
103. Hermstein. — *Arch. f. Gynak.* 1925. 124 ; 739.
104. Herschberg. — *Hyperfolliculinisme.* Genève 1942.
105. Hertig-Livingstone. — *New England Med. J.* 1944. 230 ; 797.
106. Hess. — *Am. J. Dis. Child.* 1917. 14 ; 337.
107. Heubner. — *Pharmazie.* 1946. 1 ; 130.
108. Holmès. — *J. Med. Ohio.* 1946. 42 ; 1.261.
109. Holzaepfel et Barnes. — *Am. J. Gyn. Obst.* 1947. 53 ; 864.
110. Hosemann et Athanassiu. — *Zentr. f. Gynak.* 1939. 63 ; 1.784 ; 1.837.
111. Huter. — *Z. Nat. Forsch - Dtsch.* Mai 1946. 1 ; 283. *Bioch. Z. Dtsch.* 1947. 318 ; 211.
112. Ingalls, Drappen et Teel. — *Am. J. Dis. Child.* 1938. 56 ; 1.011.
113. Ingier. — *J. exp. Méd.* 1915. 21 ; 525.
114. Israel et Meranze. — *Endocronology.* 1941. 29 ; 210.
115. Jakobsen. — *C.R. Soc. Biol.* 1934. 118 ; 924.
116. Javert et Standers. — *Am. J. of Surgery, Gyn. Obst.* 1943. 76 ; 115.
117. Jayle. — *Gyn. et Obst.* 1949. 3 ; 101.
118. Joyet-Lavergne. — C.R. Ac. sc. (Séance du 14 février 1944.
119. Junghans. — *Klin Woch.* 1935.

120. Justin-Besançon. — *Avitaminose et carence. Traité de pathologie médicale.* Tome VI, p. 784. Masson et Cie, Paris, 1946.
121. Kasahara et Kawamura. — *Klin Woch.* 1937. 16 ; 1.618 et 1938. 17 ; 1.260.
122. Kasahara, Nishizawa et Hirao. — *Klin Woch.* 1935. p. 1.509.
123. Kennaway et Tipler. — *Brit. J. exp. Path.* 1947, 28 ; 351.
124. Kimeldorf et Soderwall. — *Endocrinology.* 1947. 41 ; 21.
125. Knight et Stanley. — *J. exp. Médic.* 1944. 79 ; 291.
126. Korenchewsky et Hall. — *J. Path. Bact.* 1945. 57 ; 141.
127. Kramer, Harmann et Brill. — *Am. J. Phys.* 1933. 106 ; 611.
128. Kreitmair. — *Arch. Exp. Path. Pharm.* 1934. 176 ; 274.
129. Lafontaine. — *Le Sang.* 1947. 18 ; 499.
130. Larget, Lamarre et Grigaud. — *Sem. Hôp. Paris,* n° 28, du 10-11-48.
131. Lauber, Dumke et Patzchke. — *Z. ges. exp. méd.* 1937. 102 ; 1.
132. Leblond et Chamoro. — *C.R. Soc. Biol.* 1940. 133 ; 71.
133. Lecoq, Chauchard et Mazoué. — *C.R. Soc. Biol.* 9 mars 1946.
134. Lévy-Solal et Minkowsky. — *Ann. Endocrino.* 1948.
135. Ley. — *Ovar und vitamin C. Arch. fur Gynak.* 1947. 164 ; 408.
136. Ley. — *Munch. Med. Woch.* 1937. 84 ; 1.814.
137. Lorh. — *Klin. Woch.* 1935. p. 1.125 et *Munch Med. Woch.* 1936. p. 826.
138. Lomba. — Etudes expérimentales et cliniques sur les avitaminoses. *Thèse Sciences Naturelles,* Paris 1923.
139. Long. — *Rec. Progr. Horm. Res.* 1947. 1 ; 99.
140. Malmejac, Chevallier et Chorron. — *C.R. Soc. Biol.* 1935. 119 ; 1.158.
141. Marin. — *Riv. Med. Rosario.* Novembre 1941. p. 1.127.
142. Marine, Baumann et Rosen. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1934. 31 ; 870.
143. Mason et Lyman. — *Am. J. Obst. and Gyn.* 1942. 44 ; 630.
144. Mazingarbe. — *Gyn. et Obst.* 1946. 45 ; 487.
145. Mercier. — *C.R. Soc. Biol.* 1938. 127 ; 297.
146. Mickelsen, Dippel et Todd. — *J. Clin. Endocr.* 1943. 3 ; 600.
147. Miura et Okabé. — *Sc. papers Inst. Phys. and Chem. resp. Tokyo.* 1933. 20 ; 145.

148. Morel, Carrière et Gineste. — *C.R. Ass. Anat.* 1938. 33 ; 352.
149. Moricard et Simard. — *Ann. Endocr.* 1939. 1 ; 399.
150. Mosonyi. — *Hoppe Seyler's Z. fur Phys. und Chem.* 1936. 142 ; 158.
151. Mosonyi et Kezdi. — *Pfluger's Arch. ges. Physiol.* 1941. 244 ; 347.
152. Mosonyi, Oblat et Erzebet. — *Orvosok Lapja.* 1947, n° 38.
153. Mosonyi et Rigo. — *Magyar Orvosi Arch.* 1934. 34 ; 64.
154. Mouriquand. — *Presse Médicale.* 1934, n° 19.
155. Mouriquand. — Avitaminoses C médicamenteuses. *J. Méd. Lyon.* 1949. 696 ; 9.
156. Mouriquand et Cœur. — *C.R. Soc. Biol.* 1935. 120 ; 1.007.
157. Mouriquand, Cœur et Viennois. — *C.R. Soc. Biol.* 1936. 121 ; 1.005.
158. Mouriquand, Edel et Dauvergne. — *C.R. Soc. Biol.* 1939. 130 ; 667.
159. Mouriquand, Gillet et Cœur. — *Presse Médicale.* 1935. 82 ; 1.578.
160. Mouriquand, Gillet et Cœur. — *C.R. Soc. Biol.* 1935. 119 ; 1.230.
161. Mouriquand, Michel et Sanyas. — *C.R. Biol.* 1923. 88 ; 214.
162. Mouriquand et Schœn. — *C.R. Ac. Sc.* 1933. 197 ; 203 et *P.M.* 1933, p. 1.319.
163. Mouriquand, Sedallian et Cœur. — *Presse Médicale.* 1935. 104 ; 2.113.
164. Muller. — *Wien. Med. Woch.* 1938. 88 ; 1.114.
165. Neander. — *Acta Medica Scandinavia* du 26 février 1942, p. 452.
166. Nespor. — *Klin. Woch.* 1937. 16 ; 567.
167. Neuweiler. — *Schw. Med. Woch.* 1935, p. 539.
Arch. f. Gynak. 1936. 162 ; 384.
Klin. Woch. 1938, p. 1.650.
168. Neuweiler. — *Z. Geb. Gynak.* 1939. 118 ; 27.
169. Neuweiler. — *Gynaecologia.* 1948. 125 ; 227.
170. Nobel et Wagner. — *Zschr. f. exp. Med.* 1923. 38 ; 181.
171. Nolte. — *Z. Biol.* 1938. 99 ; 55.
172. Paraf Jean. — Etudes chimiques sur la tuberculose. *Expansion Scientifique Française*, Paris 1949.
173. Parturier. — *Vitaminhormonothérapie.* Cartier, éd., Paris 1945.
174. Petrov et Maslakov. — *Akush. Gynek.* 1948. 3 ; 32.
175. Pignoli. — *Ginœcologia.* 1941. 7 ; 85.
176. Pillay. — *Indian Med. Gaz.* 1940. 75 ; 91. *Med. Digest.* 1940-8, n° 4. *Indian Med. Gaz.* 1942. 77 ; 279. *Human Fert.* 1946. 11 ; 109.
177. Pizzera. — *Gyn. et Obst.* 1946. 45 ; 601.

178. Policard et Ferrand. — *C.R. Soc. Biol.* 1936. 122 ; 200 et 1936. 123 ; 1.081.
179. Policard et Hermann. — *Les glandes endocrines.* Tome II. *Hypophyse.* Librairie Scientifque Médicale, Lyon 1944.
180. Portuondo et De Castro. .. *Rev. Méd. Cub.* 1945. 56 ; 803.
181. Rainie et Chapin. — *J. Maine M.A.* 1947. 28 ; 33.
182. Randoin et Simonnet. — *Données et inconnues du problème alimentaire. Les vitamines.* Presses Univers. Franç., Paris 1927.
183. Raoult, Aufferet, Tanguy et Martin. — *Bull. Méd. A.O.F.* 1948. 5 ; 161.
184. Reniger et Aresheva. — *Travail de la clinique des infections puerpérales de la R.S.S. d'Arménie.* Analysé in « Tropical Med. Dis. » 1944. 41 ; 919.
185. Reyer, Walkhoff O. et E. — *Münch. Med. Woch.* 1928. 85 ; 2.087.
186. Ribeiro. — *Rev. Gynec. Ostetr. Brazil.* 1940. 2 ; 107.
187. Rivoire. — *Les acquisitions nouvelles en Endocrinologie.* Masson et Cie, éd., Paris 1942.
188. Rocha. — *Rev. Gyn. e Ost.* 1938. 1 ; 688.
189. Rohmer, Beszonnoff et Stoerr. — *Le Nourrisson.* 1934. 22 ; 286.
190. Rohmer, Beszonnoff, Sacrez et Stoerr. — *C.R. Soc. Biol.* 1934. 116 ; 1.414.
191. Rohmer et Beszonnoff. — *Presse Médicale* du 3 déc. 1947, p. 1.287.
192. Roskin et Natiukova. — *C.R. Ac. Sc. U.R.S.S.* 1941. 32 ; 566.
193. Rothman. — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 1940. 45 ; 52.
194. Roussy et Mosinger. — *Traité de neuro-endocrinologie.* Masson, 1946.
195. Rusca. — *Zur Bestimmung des ovulations termins mit dem vitamin C test.* Thèse médecine, Berne 1947.
196. Ruzicka et Stepp. — *Ergebnisse der Vitamin und Hormonforshung.* Akademische Verlagsgesellschaft. M.B.H. Leipzig, 1938.
197. Santenoise. — *Pneumogastrque et glandes endocrines.* Legrand, éd., Paris. 1927.
éd., Paris. 1927.
198. Savona. — *Atti Soc. Ital. Gyn. Ost.* 1937. 33 ; 496.
199. Schmidt. — *Münch. Med. Woch.* 1936, p. 357.
200. Shrober. — *Endokrinologie.* 1939. 24 ; 22.
201. Siehrs et Miller. — *Proc. Soc. Exp. Bid. Méd.* 1933. 30 ; 696.

202. Sislagui et Tecilazic. — Référence aimablement communiquée par : *L'Equilibre Biologique Commentry (Allies)*.
203. Smith. — *Texas State Med. J.* 1943. 39 ; 389.
204. Svirbely et Szent-Gyorgyi. — *Bioch. J.* 1933. 27 ; 279
205. Tara. — *Le Sang.* 1937. 11 ; 529.
206. Tara. — *Le Sang.* 1937. 12 ; 352.
207. Teel, Burke et Draper. — *Am. J. Dis. Child.* 1938. 56 ; 1.004.
208. Thaddea et Runne. — *Z. ges. exp. Med.* 1938. 103 ; 283
209. Tislowitz. — *C.R. Soc. Biol.* 1936. 121 ; 916.
210. Tonutti et Plate. — *Arch. f. Gynak.* 1937. 164 ; 385.
211. Torok et Neufeld. — *Klin. Woch.* 1935, p. 1.519.
Klin. Woch. 1936. 15 ; 417.
212. Ungar. — *The Lancet.* 3 avril 1943. p. 421.
213. Ungar, Parrot et Levillain. — *C.R. Soc. Biol.* 1937. 125 ; 1.015.
214. Vallet Max. — *Hyperfolliculinie.* Masson et Cie, Paris. 1946.
215. Vaquette. — *Rev. Tub.* Avril 1937.
216. Weber. — (Référence communiquée comme 202.)
217. Verly. — *Arch. inter. Physiol.* 1948. 56 ; 24.
218. Vignes. — *Sem. Hôp. Paris* du 21 nov. 1947, p. 2.157.
219. Vignes Henri. — *Maladies des femmes enceintes.* Tome II. Masson et Cie, éd., Paris. 1935.
220. Vogt H. — *Med. Woch.* du 14 février 1935, p. 263.
221. Watrin. — Thèse Liége. 1924.
222. Werle et Effkemann. — *Arch. fur Gynak.* 1942. 172 ; 448.
223. Williams et Fralin. — *Am. J. Obst. and Gyn.* 1942. 43 ; 1.
224. Winderbauer. — *Jahrbuch f. Kind.* 1936. 146 ; 297.
227. Winderbauer. — *Jahbuch f. Kind.* 1937. p. 600.
226. Wislocki et Bennett. — *Am. J. Anat.* 1943. 73 ; 335.
227. Zimmet et Dubois-Ferrière. — *C.R. Soc. Biol.* 1937. 124 ; 247 et *C.R. Soc. Biol.* 1937. 125 ; 926.
228. Zondek. — *Les affections des glandes endocrines.* Malloine, éd. 1938.
229. Zylberberg. — Thèse Lyon 1936, n° 407.

TABLE DES MATIERES

Introduction.. 15

I. — *Métabolisme général de la Vitamine C*.. 19

II. — *L'état de carence vitaminique C*..... 25
Ses causes.. 26
Ses effets.. 34

III. — *Vitamine C et équilibre neuro-endocrinien de l'organisme féminin*.. .. ..
Introduction.. 41
Vitamine C et système neuro-endocrinien.. 46
Vitamine C et Placenta.. 65
Action des glandes endocrines sur la vitamine C.. 67
Vitamine C dans les inter-relations ergonales.. 69
Problème de l'avortement scorbutique.. 73

IV. — *Applications thérapeutiques de l'ergone progestative C*.. 81
Indications et observations.. 82
Posologie.. 101

Conclusions.. 102

Bibliographie.. 105

Vu :
Le Président du Jury,
A. LAFFONT.

Vu :
Le Doyen,
Ch. SARROUY.

Vu et permis d'imprimer :
Alger, le 1er août 1949.
Le Recteur.

Pour le recteur :
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
André BRETON.

Imp. Jacqmart - 18, Rue Montaigne - ALGER